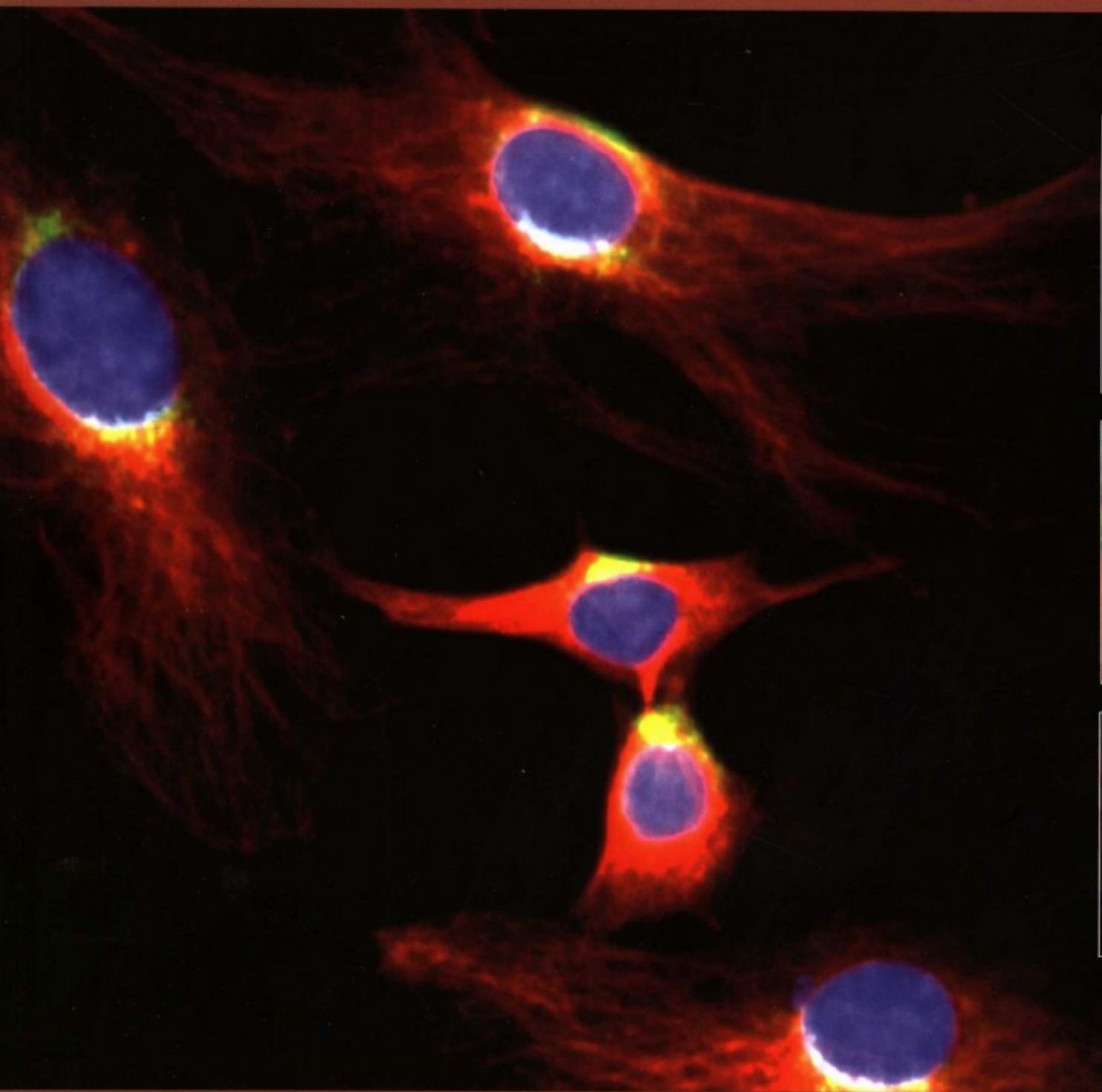
普通高等教育“十五”国家级规划教材

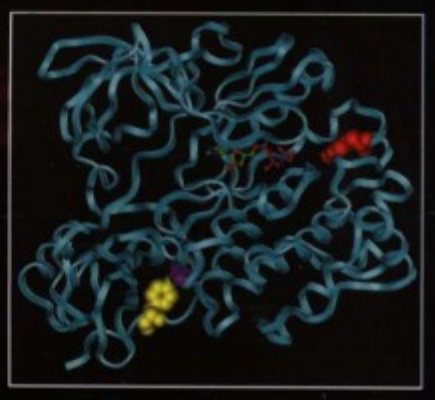
分子细胞生物学（第3版）

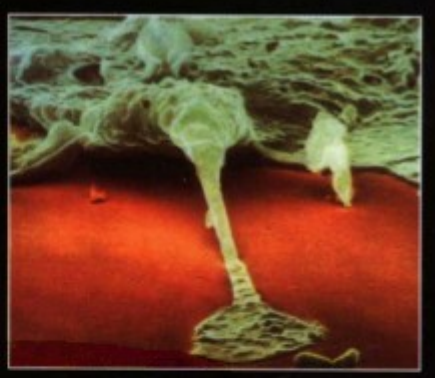
Molecular Cell Biology

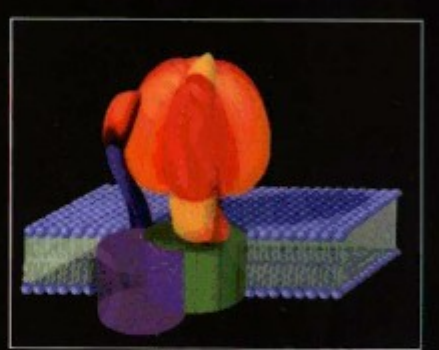
韩贻仁　主编

韩贻仁　樊廷俊　杨晓梅　时永香　粟翼玟　编著



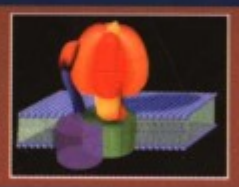






高等教育出版社

Higher Education Press



Molecular Cell Biology

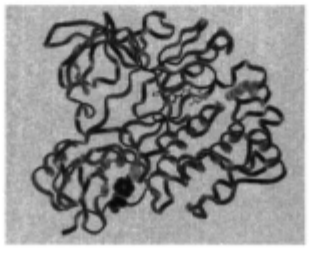
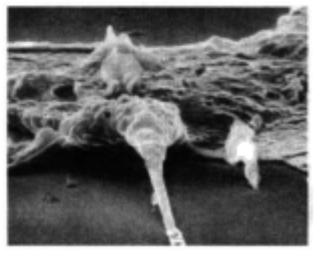
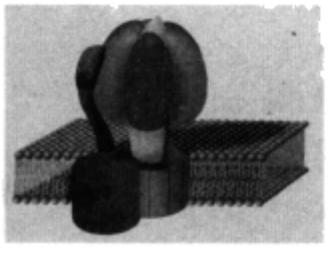
ISBN 978-7-04-020466-7
9 787040 204667 >
定价 45.00 元

普通高等教育“十五”国家级规划教材

分子细胞生物学

（第3版）

Molecular Cell Biology

韩贻仁　主编

韩贻仁　樊廷俊　杨晓梅　时永香　粟翼玟　编著

高等教育出版社

Higher Education Press

内容提要

本书是为大学本科生编写的细胞生物学教材。系统、全面地介绍了细胞生物学的基本内容，反映了20世纪90年代至21世纪初的一些重要研究进展。本书编写的指导思想突出了细胞是生命的载体，是生命科学研究的核心和归宿。在内容安排上循序渐进，注意连贯性，从细胞生物学形成学科的历史过程入手，首先让学生对细胞生物学树立起基本概念，进而介绍了细胞的形态结构，在此基础上阐述了细胞各种生命活动过程，从而使学生理解生命的本质和细胞生物学在生命科学中的重要地位。在编写风格上注意有利于学生接受所学的内容，抓住要点，兼顾其他，独立思考，全面掌握，并引导学生为将来进一步深造和从事生命科学工作打下坚实的基础。

本教材也可供相关专业的研究生参考。

图书在版编目（CIP）数据

分子细胞生物学 / 韩贻仁主编；韩贻仁等编著. —3版.
—北京：高等教育出版社，2007.2
ISBN 978-7-04-020466-7

Ⅰ.分... Ⅱ.①韩... ②韩... Ⅲ.分子生物学：
细胞生物学-高等学校-教材 Ⅳ.Q7

中国版本图书馆CIP数据核字（2006）第147385号

策划编辑	王 莉	责任编辑	张晓晶	特约编辑	孙晓洁	封面设计	张 楠
责任绘图	朱 静	版式设计	余 杨	责任校对	殷 然	责任印制	陈伟光

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-58581118
社 址	北京市西城区德外大街4号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010-58581000		http://www.hep.com.cn
		网上订购	http://www.landraco.com
经 销	蓝色畅想图书发行有限公司		http://www.landraco.com.cn
印 刷	涿州市星河印刷有限公司	畅想教育	http://www.widedu.com
		版 次	1988年4月第1版
开 本	889×1194 1/16		2007年1月第3版
印 张	37	印 次	2007年1月第1次印刷
字 数	1 100 000	定 价	45.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题，请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 20466-00

此书为试读版本

THANK YOU!

试读版本有缺页仅供参考，

完整版本请至淘宝店购买。

付费标准百页一元不议价，

按照页数购买读书卡即可。

留言请注书名及收件邮箱，

通常付款三天内邮件发送。

淘宝店址：

http://shop58129009.taobao.com/

邮箱：wenantang@sina.com

QQ：896578748

© postnut.com

分子细胞生物学

PDG

《分子细胞生物学》(第三版)前言

细胞是生物体最基本的结构单位,细胞生物学是生命科学的一个重要分支学科。如果我们问,什么是生物?有人说生物是"自然界具有生命的物体",这一提法似乎是从"生物"这个词在逻辑推理的基础上演绎出来的。如果我们再进一步问,什么是生命?有的人解释说,生命是"生物体所具有的活动能力","是蛋白质存在的一种形式"。然而,迄今为止,地球上并没有发现存在单纯由蛋白质组成的生物。于是有的学者又将生命的定义修改为"由高分子核酸蛋白和其他物质组成的生物体所具有的特有现象"。那么,是否有了这些物质,就有了生命呢,问题并非如此简单。细胞学说早已证明,细胞是一切生物的基本结构单位。因此,我们在回答上述问题时不能不从"细胞"这个单位里去寻找答案。生命现象的出现只有蛋白质、核酸、糖类等各种物质组合还不行,还必须由各种物质构建成细胞,才有了生命!细胞为生命现象提供了极为精密复杂的平台。由此可见,生命是细胞特有的属性。有了细胞也就有了生命,细胞是生命的依托。

自从发现细胞以来,300多年中学者们对细胞这个生命实体进行了步步深入的研究。这些研究成果形成了细胞生物学。细胞生物学有责任向人们介绍细胞的构成和它与生命科学的关系。目前,细胞生物学已经成为生命科学的一门主要的基础学科,并在此基础上与遗传学、生物化学、发育生物学、生理学,以及形态分类、解剖学等学科形成了相辅相成的关系。可以说,生命科学中的各个学科的发展都离不开细胞生物学。近代分子生物学的发展,对生命科学的发展做出了重大贡献,但是我们在研究生命科学时,决不能只看到分子,而忘了细胞。蛋白质组学的兴起即是一个极好的例证。正像著名的细胞学家 Wilson 所说:"一切生物学问题的答案最终都要到细胞中去寻找。"

近些年来细胞生物学发展极为迅速,从形态结构到生化组成,又到细胞的信息传递网络,开创了细胞生物学发展的新阶段。细胞生物学不能孤立地发展,它的发展要依赖于其他学科的发展,特别是技术方面的进步。因此在引导学生学习细胞生物学的同时,一定要启发他们重视技能的训练,并倡导为改进和创新技术做出努力。细胞生物学发展历史中的各个阶段,无不是以技术突破来推动的。

我们在编写这本《分子细胞生物学》教材时深感责任的重大。我们这个编写集体精诚团结,协调合作,在吸收本书第一版和第二版经验的基础上,力求编写出一本适合高等学校本科教学的教材。我们不敢预言未来,自然科学的语言是客观存在。因此在编写过程中,我们的着眼点是力求反映细胞生物学当今的研究成果。可是,要从浩瀚的资料中萃取精华,的确不是一件易事。教材不同于专业学术综述,既要具有学术性,还要关注可读性和可教性。鉴于我们的学术水平所限,难免疏漏。这一版只是一个新起点,今后还要继续努力探索和认真推敲,以更好地满足读者的需要。我们衷心期待同行们和读者们给予坦诚的批评和指导。

在编写本教材第三版过程中,除了吸收教学过程中的反映外,还采纳了不少读者的宝贵意见;夏光敏教授为本书提供了若干幅研究成果图片,同时也引用和借鉴了国内外许多著作的图片,这些都对提高本书的质量水平起了重要作用,在此特表示衷心感谢!

本教材的出版得到了山东大学领导和教务处的支持和资助,以及山东大学生命科学学院教务人员的热情配合和帮助,我们深深表示谢意!

还需要致谢的是高等教育出版社生命科学编辑部的同志们对本教材的出版所付出的心血,王莉编辑对本教材的编写提出了一些宝贵的建议;责任编辑张晓晶,特约编辑孙晓洁同志以极其认真负责的态度,对本教材初稿进行了逐页逐句的细致校编,本书的顺利出版包含了他们的重要贡献!

编　者

2006 年 1 月于山东大学

第二版前言

细胞是一切生物的基本结构单位，细胞生物学是研究细胞结构及其生命活动规律的学科。生命并不神秘，实际上生命即是细胞的属性，一切生命现象都是细胞活动的表现。正是由于细胞具有这一独特的属性，从而使细胞在生命起源和个体发生过程中占有独特的地位。在生命起源过程中，细胞的诞生即伴随着生命的出现；在个体发生中，生物通过细胞进行繁衍和延续。

细胞是构成生物的基本元件，生命科学的各个分支学科无不与细胞生物学有着密切的辐射联系。目前生物学正处于飞速发展的时期，其主要特征表现在对细胞生命活动的奥秘认识得空前深刻，人类开始有能力按照客观规律对生命进行控制和改造。生命科学的一切研究成就最终都要和细胞联系起来。细胞生物学作为高校生命科学专业的主要基础课，应当不断地改革和加强，以适应生命科学发展的需要。

细胞是一个结构实体，人类对细胞的研究经历了整体、显微、超微和分子几个阶段。从目前来看，细胞的整体和超微结构已基本查清，当前的研究重点已开始转移到细胞的分子结构与生命活动的关系方面。例如，人类基因组计划的实施和蛋白质分子结构 X 射线衍射分析技术的广泛应用，即是细胞生物学研究重点发生阶段性转移的标志。高等学校的细胞生物学教学应当反映出这一战略重点转移的动向，不能仍拘泥于细胞的显微和超微结构与功能的关系上。本书在修订的第二版中，对这方面做了初步尝试。在正文内容上，以介绍细胞的一般结构和功能为基础，重点扩增了细胞在发育、遗传、信息传递和细胞生物工程等方面的内容。在体系上，引导学生对学科建立系统概念。在辅助环节上，注意启发学生独立思考，培养学生的创造能力。

教材是对学生进行科学素质教育的重要环节。所谓素质教育主要应培养学生面对浩瀚的知识海洋，具有提出问题和解决问题的独创能力。本教材在编写方式上没有因循“教材－教案－笔记”的刻板格式，这一格式必然要诱使学生通过死记硬背去争取好成绩，制约了学生独创能力的开发，束缚了教师的教学主动性。教材毕竟不同于教案，不能以课时定量，因此我们没有遵守 30 万字“临界线”。在章节安排上为教师留下了游刃空间。

本书第一版面世于 1988 年，时隔 12 年出版第二版。虽然晚了些，但这也为我们留下了较为充裕的积累资料和思考问题的时间和空间。在此期间，得到了许多读者的支持和鼓励，要求本书再版。也有的读者坦诚地提出了中肯的意见和建议，为我们修订教材提供了可贵的帮助。值此再版之际，特向这些读者表示深切的谢意！

尽管我们在修订过程中竭尽全力，渴求完善，但是受学术水平所限，错误和疏漏在所难免。我们诚恳欢迎同行和读者批评指正。

我国生物学界德高望重的老前辈贝时璋院士对本书的再版甚为关心，时值 97 岁高龄，不辞劳累，亲笔为本书题名，令作者不胜感激！

英国 Roslin 研究所惠赠了克隆羊“Dolly”的图片；陈楚楚、薛绍白、夏光敏、翟玉梅、刘伊、高建刚、赵辉、辛华和朱和平等，均从不同的方面支持了本书的编写；南京新飞达光学仪器公司为本书的出版提供了赞助。作者对上述个人和单位的热情支持深表谢忱！

韩贻仁

2000 年 5 月

第一版前言

细胞生物学是从细胞的不同结构层次——分子、超微结构和细胞整体来研究生命活动规律的学科。它和生物化学、遗传学形成了生命科学的三足鼎立。这三门学科是当代生命科学发展的前沿学科，也是生命科学赖以发展的基础。细胞生物学不同于生物学中的一般分支学科，从生物学的发展过程来看，是由个体生物学到局部生物学，再到细胞生物学。细胞生物学是一个层次的生物学，在这一层次上把生物学各个分支学科联系起来，构成了一个统一的整体。

细胞是生命有机体最基本的结构和功能单位，生命是细胞特有的属性，没有细胞就没有生命。正由于细胞具有这种独特的属性，从而规定了细胞生物学在生命科学中所占的重要地位。随着科技的进步，生物学不断向更深入的层次发展，分子生物学的兴起即是这一发展趋势的反映。但是分子不同于细胞，分子，包括大分子，只是细胞的组成成分，任何大分子单独存在都不是生物体的基本单位，也不能形成独立生存的生命实体。分子的存在和变化只有在细胞整体结构中才具有生命意义。因此，分子生物学不能取代细胞生物学，正像分子不能取代细胞一样。

生物化学和分子生物学的飞速进步，为细胞生物学的发展增添了新的活力。由于它们向细胞生物学的渗透，在20世纪80年代中期汇合成了分子细胞生物学。分子细胞生物学的兴起反映出从分子水平上对细胞的结构和生命活动有了更深刻的理解，细胞生物学的重点已由超微结构的定性研究转移到定位研究分子物理化学变化在细胞生命活动中的作用上了。这种新的发展动向，在教学中应有所体现。

分子细胞生物学的研究对象是细胞，生命寓于细胞之中。分子细胞生物学最关心的是细胞的时间、空间变化，它的任务是在细胞这个生物体最基本结构单位里探索生命活动的规律性，并通过细胞来认识生命的共同本质。分子细胞生物学要涉及生物学中的许多分支学科的内容，如遗传、发育、生理、代谢等。但是，分子细胞生物学具有自己的独立体系，它并不是各个学科内容的累加。生物学各个分支学科都有各自观察问题、分析问题的范畴和角度，可是要把各种生命活动同细胞结构相联系，并在细胞水平上统一起来，则是分子细胞生物学的任务，这是其他学科无法取代的。例如，细胞内蛋白质生物合成这样复杂的过程，如果脱离细胞结构只从生物化学角度来讨论，是无法阐述清楚的。分子细胞生物学的发展必然为生物学各分支学科的发展提供更深刻的依据。

本书是作者在山东大学任课使用的教材，几经修改，形成了现在的体系。在编写过程中得到了多方面的帮助。余先觉教授和汪德耀教授对本书的讲义稿提出了一些中肯、宝贵的意见；贝时璋教授和蓝碧霞副研究员为本书提供了资料；美国 Rutgers 大学 C. J. Avers 教授及时寄赠了自己的新著 Cell Biology(1981)、Genetics(1984)和 Molecular Cell Biology(1986)，并交流了对编写细胞生物学教材的看法；粟翼玟副教授为本书提供了一些遗传学资料；1983年夏，长春细胞生物学教材评选会上，有些兄弟院校提出了一些意见和建议；1986年，高等教育出版社委托北京师范大学对本教材进行了审稿，汪堃仁教授、王永潮教授、刘凌云教授、薛绍白副教授、柳惠图副教授、王端顺副教授、聂剑初副教授、张述祖副教授以及李靖炎教授(中国科学院昆明动物研究所)提出了书面评审意见。责任编辑李茂国同志为本书的问世付出了辛勤的劳动。对于大家的热情帮助和支持，特致衷心感谢。

还应特别提到的是修习本课程的同学们，他们在阅读本教材时，认真钻研，提出了许多问题和建议，对提高本书的质量起了积极的作用。不言而喻，本书的完成也包含了同学们的贡献，是教和学的共同

创作。

分子细胞生物学涉及知识面广，内容浩瀚且更新迅速。由于作者水平所限，本书中的缺点和错误在所难免，热切希望广大读者多多提出批评和建议。

本书所采用的大部分绘图是由朱和平同志绘制，书中的照片在制作过程中得到了薛凤英和张尚立同志的帮助，还有一些同志协助做了一些技术性工作。对这些同志的支持，深表谢意。

编　者

1987 年 5 月于山东大学

目　录

第一章　绪论 …… 1

第一节　细胞生物学的研究任务 …… 1
第二节　细胞生物学的发展简史 …… 2
一、细胞的发现 …… 2
二、细胞学说的创立和细胞学的形成 …… 3
三、细胞生物学的兴起 …… 6
四、分子细胞生物学的出现 …… 7
五、信息细胞生物学的来临 …… 7
第三节　现代细胞生物学的进展历程 …… 8
提要 …… 11
复习思考题 …… 12
主要参考文献 …… 12

第二章　细胞的基本概念 …… 13

第一节　细胞的基本特征 …… 13
一、细胞结构的有序性 …… 13
二、生命是细胞活动的属性 …… 13
第二节　细胞的进化演变 …… 14
第三节　非细胞性的细胞感染体 …… 19
一、病毒 …… 19
二、类病毒 …… 24
三、蛋白感染因子 …… 24
第四节　细胞的形状和大小 …… 25
提要 …… 27
复习思考题 …… 27
主要参考文献 …… 28

第三章　细胞的化学组成 …… 29

第一节　细胞的主要化学成分 …… 29
一、水是细胞中最基本的物质 …… 29
二、无机离子 …… 30
三、细胞的有机分子 …… 31
第二节　细胞的能量代谢与生物催化剂 …… 42
一、细胞能量代谢的特点 …… 42
二、酶——生物催化剂 …… 43
三、细胞的 RNA 催化剂 …… 46
四、蛋白质组学的诞生 …… 48
提要 …… 48
复习思考题 …… 49
主要参考文献 …… 49

第四章　质膜与细胞表面 …… 50

第一节　质膜的基本结构 …… 50
一、单位膜模型 …… 50
二、流动镶嵌模型 …… 51
第二节　质膜的化学组成 …… 55
一、膜脂 …… 55
二、膜蛋白 …… 59
第三节　细胞外被 …… 62
一、细胞外被的形态和组成 …… 62
二、糖萼的功能 …… 63
第四节　细胞连接 …… 65
一、紧密连接 …… 66
二、隔状连接 …… 66
三、黏合连接 …… 67
四、桥粒 …… 69
五、间隙连接 …… 71
六、胞间连丝 …… 73
第五节　质膜的特化结构 …… 74
一、微绒毛 …… 74
二、内褶 …… 75
三、纤毛和鞭毛 …… 77
提要 …… 77
复习思考题 …… 77
主要参考文献 …… 78

第五章　质膜与物质运输 …… 79

第一节　膜泡运输 …… 79
一、吞噬作用 …… 79
二、大分子胞饮作用 …… 80
第二节　离子和小分子的穿膜运输 …… 85

一、物质穿膜的特点 …… 85
二、水通道与水的穿膜 …… 86
三、离子通道 …… 88
四、钾离子通道的选择性 …… 89
五、物质穿膜运输的类型 …… 90
第三节 主动运输与运输泵 …… 94
一、Na^+-K^+泵 …… 94
二、Na^+-K^+泵的主要作用 …… 96
三、钙泵 …… 100
提要 …… 101
复习思考题 …… 102
主要参考文献 …… 102
第六章 细胞外基质 …… 103
第一节 细胞外基质的化学组成 …… 103
一、凝胶样基质的分子结构 …… 104
二、纤维蛋白 …… 108
三、整联蛋白在细胞与细胞外基质相互关系中的作用 …… 119
第二节 植物细胞壁 …… 121
一、细胞壁的结构和组成 …… 121
二、细胞壁的形成 …… 123
三、微管对纤维素分子合成的导向作用 …… 124
第三节 细菌细胞壁 …… 124
提要 …… 127
复习思考题 …… 127
主要参考文献 …… 127
第七章 内质网和核糖体 …… 129
第一节 细胞质溶质 …… 130
一、化学组成 …… 130
二、基本属性 …… 130
三、功能 …… 130
第二节 内质网 …… 132
一、内质网的形态结构 …… 132
二、内质网的化学组成 …… 133
三、内质网的功能 …… 134
第三节 核糖体 …… 140
一、核糖体的基本结构与类型 …… 140
二、核糖体的化学组成 …… 142
三、核糖体的功能 …… 142
提要 …… 145
复习思考题 …… 146
主要参考文献 …… 146
第八章 高尔基复合体 …… 148
第一节 高尔基复合体的形态结构 …… 148
一、高尔基复合体的基本形态和结构 …… 148
二、高尔基复合体形态的多样性 …… 150
三、高尔基复合体的定位与微管有关 …… 150
第二节 高尔基复合体的化学组成 …… 151
第三节 高尔基复合体的功能 …… 153
一、高尔基复合体与细胞分泌活动 …… 153
二、蛋白质和脂质的糖基化及其修饰 …… 155
三、高尔基复合体对蛋白质的分拣作用 …… 157
四、蛋白质的加工改造 …… 158
第四节 高尔基复合体与细胞内的膜泡运输 …… 159
一、高尔基复合体参与胞内膜泡运输的类型 …… 160
二、膜泡运输的定向 …… 163
三、高尔基复合体参与胞内膜泡运输的途径 …… 165
四、膜的转化 …… 166
五、高尔基复合体与溶酶体的形成 …… 167
提要 …… 167
复习思考题 …… 168
主要参考文献 …… 169
第九章 溶酶体和微体 …… 170
第一节 溶酶体的基本特性 …… 170
一、形态和大小 …… 170
二、化学组成 …… 170
三、溶酶体的来源 …… 172
四、溶酶体的降解底物和溶酶体的类型 …… 175
第二节 内吞作用与膜的再循环 …… 178
一、胆固醇的吸收 …… 179
二、铁的转运 …… 179
第三节 溶酶体的功能 …… 181
一、细胞内消化 …… 181
二、防御功能 …… 181
三、细胞内无用的生物大分子、衰老和多余细胞器的清除 …… 181
四、发育过程中细胞的清除功能 …… 182

五、受精中的功能 …… 182
六、内分泌细胞中的功能 …… 183
第四节　溶酶体与疾病 …… 183
第五节　植物液泡 …… 184
一、形态 …… 184
二、功能 …… 185
三、ATP 驱动泵的分类 …… 186
第六节　微体 …… 187
一、过氧化物酶体 …… 187
二、乙醛酸循环体 …… 190
三、微体的发生 …… 191
提要 …… 192
复习思考题 …… 193
主要参考文献 …… 193

第十章　线粒体与氧化磷酸化 …… 194

第一节　线粒体的形态、大小和分布 …… 195
一、线粒体的形态大小 …… 195
二、线粒体的数量 …… 195
三、线粒体的分布 …… 196
第二节　线粒体的超微结构 …… 197
一、线粒体外膜 …… 197
二、线粒体内膜 …… 198
三、膜间隙 …… 199
四、线粒体基质 …… 199
第三节　线粒体的化学组成与酶的定位 …… 199
一、线粒体各部分的分离 …… 199
二、线粒体的化学组成 …… 199
三、线粒体中各种酶的定位 …… 200
第四节　线粒体的功能与氧化磷酸化 …… 201
一、生物氧化的分区和定位 …… 201
二、电子传递和氧化磷酸化的分子结构基础 …… 203
三、ATP 合成酶 …… 209
四、氧化磷酸化的偶联机制 …… 211
五、结合变构模型 …… 213
六、结合变构模型的证实 …… 214
七、ATP 的穿膜外输机制 …… 216
八、线粒体与细胞凋亡 …… 217
第五节　线粒体的半自主性 …… 217
一、线粒体拥有自身的基因组 …… 218
二、线粒体含有 mtDNA 复制和基因表达的全套装置 …… 218
三、mtDNA 编码的表达产物不外输 …… 219
四、线粒体 DNA 使用几个特义密码子 …… 219
五、mtDNA 突变可引发遗传病 …… 220
六、线粒体的装配依赖于核基因组和 mtDNA 表达产物共建 …… 220
第六节　线粒体的生物发生 …… 221
一、线粒体的生长与增殖 …… 221
二、线粒体的进化来源 …… 222
第七节　细菌的氧化磷酸化作用 …… 222
提要 …… 223
复习思考题 …… 224
主要参考文献 …… 225

第十一章　叶绿体与光合作用 …… 226

第一节　叶绿体的形态、大小 …… 227
第二节　叶绿体的超微结构 …… 227
一、叶绿体被膜 …… 227
二、类囊体 …… 228
三、间质 …… 230
第三节　叶绿体的化学组成 …… 230
一、叶绿体被膜 …… 230
二、类囊体 …… 231
三、间质 …… 233
四、电子载体在类囊体膜中的分布 …… 233
第四节　光合作用 …… 234
一、光合作用的基本过程 …… 234
二、光反应 …… 235
三、暗反应 …… 239
第五节　叶绿体的半自主性与基因工程 …… 242
一、叶绿体的基因组与表达调控 …… 242
二、叶绿体的基因工程 …… 244
第六节　叶绿体的发生 …… 245
一、进化起源 …… 245
二、叶绿体的分化和增殖 …… 246
第七节　原核生物的光合作用 …… 248
提要 …… 249
复习思考题 …… 250
主要参考文献 …… 251

第十二章　细胞骨架与细胞运动 …… 252

第一节　微管 …… 253

一、微管的形态结构 …… 253
二、微管的化学组成 …… 253
三、微管的特性 …… 257
四、微管的功能 …… 260
第二节 微管组成的细胞器 …… 264
一、中心体 …… 264
二、纤毛和鞭毛 …… 266
三、有丝分裂器 …… 270
四、轴足 …… 270
五、细菌鞭毛 …… 271
第三节 纤丝 …… 272
一、骨骼肌的结构及收缩机制 …… 272
二、平滑肌收缩机制 …… 279
三、非肌细胞中微丝 …… 280
四、中间丝 …… 290
提要 …… 295
复习思考题 …… 296
主要参考文献 …… 296

第十三章 间期细胞核和染色体 …… 298

第一节 核被膜与核孔复合体 …… 298
一、核被膜 …… 299
二、核孔复合体 …… 300
第二节 染色质 …… 305
一、染色质的概念及化学组成 …… 305
二、染色质的基本结构单位——核小体 …… 310
三、染色质逐级凝缩的结构模型 …… 315
四、常染色质与异染色质 …… 317
第三节 中期染色体 …… 318
一、中期染色体的分子结构 …… 319
二、染色体 DNA 的关键序列 …… 324
三、特殊染色体 …… 326
四、大肠杆菌染色体 …… 330
第四节 核仁 …… 331
一、核仁的超微结构 …… 332
二、核仁的功能 …… 333
三、核仁周期 …… 334
第五节 核质及核体 …… 334
一、核质 …… 334
二、核体 …… 335
第六节 核骨架 …… 337
一、核基质 …… 337
二、核纤层 …… 339
三、染色体支架 …… 340
提要 …… 340
复习思考题 …… 342
主要参考文献 …… 342

第十四章 细胞的信号转导与信号传递系统 …… 344

第一节 信号细胞与靶细胞 …… 344
一、信号分子与信号细胞 …… 344
二、靶细胞 …… 345
第二节 细胞内信号传递的基本原理 …… 347
一、胞内信号传递的级联反应 …… 347
二、细胞对细胞外信号反应的不同速率 …… 349
第三节 G 蛋白关联受体与 G 蛋白 …… 349
一、G 蛋白的结构与活性变化 …… 349
二、G 蛋白在信号传递中的功能 …… 350
三、胞内信号传递与第二信使 …… 353
第四节 酶关联受体信号传递途径 …… 358
一、酪氨酸激酶性受体的性质和作用 …… 359
二、酪氨酸激酶受体激活 Ras 蛋白 …… 359
三、酶关联受体的直达式信号传递途径 …… 361
四、脂筏与酶关联受体的定位 …… 362
五、信号传递途径网络整合调控细胞活动 …… 362
提要 …… 363
复习思考题 …… 364
主要参考文献 …… 364

第十五章 细胞的遗传活动与蛋白质生物合成 …… 365

第一节 基因组的复制 …… 365
一、原核生物的 DNA 复制 …… 365
二、真核生物的 DNA 复制 …… 371
第二节 转录 …… 374
一、转录的基本方式 …… 374
二、原核生物的转录 …… 375
三、真核生物的转录 …… 377
四、转录产物的核输出 …… 385
第三节 细胞中蛋白质的生物合成 …… 385
一、蛋白质合成的基本过程 …… 385

二、真核生物蛋白质合成部位 …… 386
三、原核生物(大肠杆菌)蛋白质合成所需成分 …… 386
四、蛋白质合成的抑制剂和作用原理 …… 388
第四节　新生肽链的加工 …… 388
一、新生肽链的剪接 …… 388
二、新生多肽链的化学修饰 …… 389
三、肽链的折叠 …… 389
第五节　蛋白质在细胞内的转运和定位 …… 390
一、蛋白质合成后的去向和命运 …… 390
二、内质网膜途径的蛋白质去向 …… 392
三、游离核糖体合成蛋白质的归宿 …… 393
四、蛋白质的降解 …… 401
提要 …… 402
复习思考题 …… 404
主要参考文献 …… 404
第十六章　细胞增殖与细胞周期 …… 406
第一节　原核生物的细胞分裂 …… 406
一、原核细胞的 DNA 复制和胞质分裂 …… 406
二、原核细胞分裂的控制 …… 407
第二节　真核细胞的分裂 …… 407
一、无丝分裂 …… 407
二、有丝分裂 …… 409
三、减数分裂 …… 418
第三节　细胞周期及其调控 …… 423
一、细胞周期的分期 …… 423
二、细胞周期运行的调控 …… 428
三、细胞分裂的影响因素 …… 433
提要 …… 435
复习思考题 …… 436
主要参考文献 …… 436
第十七章　细胞分化 …… 438
第一节　细胞分化的基本特征 …… 438
一、形态结构发生差异 …… 438
二、差别基因表达 …… 439
三、细胞分化方向的限定先于形态差异的出现 …… 440
四、细胞分化的有序性 …… 440
五、细胞的生理状态随分化程度而有所不同 …… 440
第二节　细胞分化潜能与干细胞 …… 441
一、个体发育中细胞分化潜能的变化 …… 441
二、高度分化的植物体细胞仍具有全能性 …… 442
三、高度分化的动物细胞核仍保持全能性 …… 442
第三节　干细胞 …… 446
一、干细胞与祖细胞 …… 446
二、成体干细胞 …… 447
三、胚胎干细胞 …… 447
四、植物干细胞 …… 447
第四节　细胞分化与差别基因表达 …… 448
一、细胞分化的转录调控 …… 448
二、差别基因表达的转录后调节 …… 456
第五节　细胞质在细胞分化中的作用 …… 457
一、受精卵细胞质的不均一性 …… 457
二、细胞质决定子 …… 458
三、细胞分化的胚胎基础 …… 461
第六节　再生与去分化 …… 462
一、去分化与转分化 …… 463
二、去分化的调控机制 …… 464
三、哺乳动物的再生潜能 …… 465
四、植物的极化再生 …… 466
五、再生的实践意义 …… 466
提要 …… 467
复习思考题 …… 467
主要参考文献 …… 467
第十八章　细胞凋亡 …… 469
第一节　基本概念 …… 469
一、细胞坏死与凋亡的区别 …… 469
二、细胞衰老与最高分裂次数 …… 471
三、细胞凋亡的普遍性 …… 472
第二节　细胞凋亡的基本过程 …… 474
一、凋亡过程中调节物和效应物的作用途径 …… 474
二、细胞凋亡的重要意义 …… 479
第三节　信号转导是细胞凋亡的普遍调节机制 …… 479
一、细胞凋亡的信号传递系统 …… 480
二、胱冬肽酶的性质和作用 …… 481
第四节　线粒体在细胞凋亡中的关键作用 …… 482
一、线粒体影响细胞死亡的变化 …… 482

二、渗透转变孔的作用 …… 483
三、Bcl－2 家族蛋白的作用 …… 483
第五节 程序性细胞死亡的基因调控 …… 483
提要 …… 484
复习思考题 …… 484
主要参考文献 …… 484

第十九章 细胞的癌变 …… 486

第一节 癌细胞的特性 …… 486
一、癌的一般特征 …… 486
二、癌细胞的主要特点 …… 487
第二节 癌的发生与致癌剂 …… 490
一、致癌剂的性质 …… 490
二、肿瘤病毒的发现 …… 491
第三节 癌基因学说的创立 …… 494
一、反转录酶的发现 …… 494
二、癌基因学说的提出 …… 494
三、对原癌基因的认识 …… 495
第四节 癌基因产物的转化作用机制 …… 498
一、病毒癌基因的转化作用 …… 498
二、癌基因蛋白的种类 …… 498
第五节 抑癌基因 …… 499
一、抑癌基因的发现 …… 499
二、抑癌基因的类别 …… 501
第六节 原癌基因的激活与细胞癌变 …… 503
一、原癌基因的激活途径 …… 504
二、细胞癌变是多次基因突变的结果 …… 506
提要 …… 508
复习思考题 …… 508
主要参考文献 …… 508

第二十章 生物技术与细胞工程 …… 510

第一节 植物细胞工程 …… 510
一、植物细胞培养 …… 511
二、原生质体培养 …… 512
三、原生质体融合 …… 513
四、染色体工程 …… 515
五、植物细胞遗传工程 …… 516
第二节 动物细胞工程 …… 517
一、动物细胞培养 …… 518
二、杂交瘤技术与单克隆抗体 …… 518
三、胚胎工程 …… 520
四、转基因技术 …… 522
五、细胞拆合 …… 525
六、哺乳动物克隆技术 …… 526
第三节 干细胞技术 …… 527
第四节 目前我国细胞工程研究简况 …… 531
提要 …… 533
复习思考题 …… 535
主要参考文献 …… 535

附录Ⅰ 分子细胞生物学名词 …… 537

附录Ⅱ 细胞生物学常用英文字首缩合词或代称 …… 557

索引 …… 560

第一章　绪　　论

第一节　细胞生物学的研究任务

现今的生命科学以惊人的速度向前发展，堪称为当今自然科学的带头学科。它不仅对生命的奥秘了解得越来越深刻，而且对人类自身的生存更产生了积极的影响。现代生物学发展的重要特征是，与对细胞的研究建立了越来越紧密的联系，可以说不谈细胞就莫谈生物学。

细胞生物学是现代生物学的奠基学科。它是从细胞整体、超微和分子水平上研究细胞的结构和生命活动规律的科学。细胞是由膜围成的能独立进行生长繁殖的原生质团。自然界中各种物质均由不同层次的结构单位所组成，生物体也不例外。细胞是一切生物的基本结构单位，然而细胞不同于非生命界的任何结构单位。细胞最独特的属性就是它是一个能独立生存，进行自我调节的开放体系，它在同外界进行物质、能量、信息交换的条件下，处于动态平衡之中。因此，细胞具有自我复制，自我调控，自我装配的特性。所谓生命实质上即是细胞属性的体现。生物体的一切生命现象，如生长、发育、繁殖、遗传、分化、代谢和激应等都是细胞这个基本单位的活动体现。由此可见，细胞是生命现象的物质结构基础，生命是细胞所独有的运动方式。正像著名的生物学家 E. B. Wilson(1856—1939)所说的："许久以来，大家就明确，一切生物学问题的答案最终都要到细胞中去寻找。因为所有生物体都是，或曾经是一个细胞。"细胞生物学的研究对象是细胞，由于细胞在生命界中的独特属性，使细胞生物学在生命科学中占有核心地位。生物学中的许多分支学科，如生理学、解剖学、遗传学、免疫学、胚胎学、组织学、发育生物学及分子生物学等，都要求从细胞水平上来阐明各自研究领域中生命现象的机制。可以毫不危言地说，现代生物学的所有分支学科脱离开对细胞的研究，都将失去持续发展的原动力。于是，这些分支学科便同细胞生物学形成了交叉重叠关系。细胞生物学的每一步进展必然要渗透到其他学科中去，其他学科所取得的进展同样要推动细胞生物学的发展。现代生物学各个分支学科的交叉汇合是 21 世纪生命科学的发展趋势，各个学科都要到细胞中去探索生命现象的奥秘。细胞生物学的发展必将不断地把生命科学推向更高的新水平。

我们知道，细胞是由许多超微结构组成的体系，这些超微结构又是由生物大分子所组成。细胞的生命活动发生在各级结构水平上，其中有许多活动是大分子所具有的属性。例如 DNA 的复制，微管和核糖体的自我装配，就是明显的例证。在体外适当的条件下，也可重演它们在体内的装组过程。这说明，细胞内的超微结构是符合于分子的力学原理的。分子生物学的研究进展对细胞生物学的发展有着重大的影响。分子生物学的许多成就，如 DNA 双螺旋模型的提出，基因的核苷酸序列分析，DNA 重组技术，酶分子活性基团的定位，大分子立体化学等，都在启发着人们从分子水平上去揭示生命活动现象的本质，分子生物学的进步推动着细胞生物学向着更深层次发展。

虽然许多生命现象可以用分子的结构属性来解释，但是生物体最基本的结构单位是细胞，细胞是作为一个整体而存在，分子对于细胞来说总归是整体的组件。大分子所表现出的一些属性只有在细胞这个体系里才具有生命的意义。细胞是有秩序的四维结构体系，为各种分子参加生命活动提供了特定的微环境，脱离了这一微环境，大分子的某些属性就要发生变化。例如生物体最主要的遗传物质——DNA，它虽然贮存着物种的全部信息，可是各种分子必须在细胞内装配成有一定秩序的结构关系，它一旦脱离细胞而单独存在时则毫无生命现象，因此试图用总 DNA 来恢复物种的存在看来是不可能的。各种分子必须在细胞内组配成一定的时空关系，相互协调配合，才能表现出有生命意义的活动变化。细胞外的大分子变化，即便再复杂也只能是生物化学反应，还称不上是生命活动。细胞是进行生命活动最完善的基本空间结构。目前所知，地球上还不

存在有非细胞的生命体。细胞是生命活动的平台,没有细胞,也就没有生命! 因此,从分子水平上阐明生命现象时,决不能忽视细胞这一基本结构的整体性。

随着研究的深入,我们认识到,细胞不仅仅是一个形态结构单位,更重要的是它是一个极其复杂紧密的信息体系,生物的生命活动与细胞内和细胞间的信息传递密不可分。细胞间的相互作用和细胞内的生物化学变化,总是蕴含着信号传递过程。因此,现代细胞生物学是研究细胞各级结构和细胞信息传递的生命科学。

第二节 细胞生物学的发展简史

从细胞的发现至今已有 300 余年的历史。在此期间,随着技术和实验手段的进步,细胞生物学才得以形成和发展。科学的发展总是和工具的改进分不开的,每当有重大的工具和技术发明时,科学也就在孕育着重大的飞跃。当然,细胞生物学也不例外,由于对细胞的观察、解剖和分析手段的发明和不断进步,也使它不断发展到更高的新水平(表 1 - 1)。科技发展水平具有时代的特征,细胞生物学的历史也显现出不同的发展阶段。

一、细胞的发现

细胞的发现和显微镜的发明分不开。这是由于大多数细胞的直径都在 30 μm 以下,远远超出了肉眼的可见范围(200 μm)。只有靠放大装置才能看到细胞,这种放大装置就是显微镜。

17 世纪,英国物理学家 Robert Hooke(1635—1703)创造了第一架对科学研究有价值的显微镜。他所创制的显微镜放大倍数为 40 ~ 140 倍。Hooke 为英国皇家学会最早的会员之一,他利用自己制作的显微镜进行了许多观察,把观察到的现象写成了一本书,书名为《显微图谱》(Micrographia),发表于 1665 年。在书中他描述了在显微镜下所看到的木栓结构是由许多小空洞所组成,他把这些小空洞称之为 pore(小孔)或 cell(小室)(图 1 - 1)。他以极其兴奋的心情写道:"当我一看到这些形象时,我就认为这是我的发现。因为这的确是我第一次看到的微小空洞,可能这也是历史上的第一次发现。显然,这使我理解了软木为什么这么轻的原因。"《显微图谱》一书内容丰富,广泛记载了 Hooke 用自制显微镜对多种物质的观察结果,包括矿物、动物和植物标本。由此可见,《显微图谱》一书的发表,标志着人类在科学上进入了对物质世界进行显微研究的时代,这是 Hooke 做出的具有历史意义的重大贡献。他在书中所用的"cell"一词是从中世纪拉丁语"cellulae"一词变来的,原是小室之意,正像蜂窝中的小室一样。R. Hooke 在这里所用的"cell"一词实际上是指由植物细胞壁所围成的空腔,因此当时从主观到客观"cell"一词均无细胞的含义。但是,由于在显微镜下植物细胞的细胞壁要比细胞内部物质明显得多,因此在 Hooke 开始使用"cell"一词以后的 100 多年中,学者们一直把注意力集中到细胞壁上,而对完整细胞内部的观察无甚进展。由此可见,R. Hooke 是"cell"一词的创用者,而不是细胞的发现者。

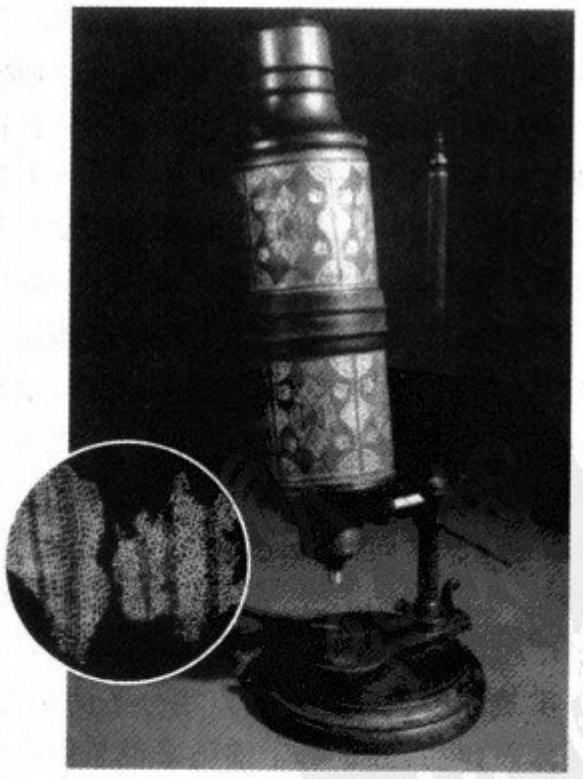


图 1 - 1 Hooke R. 利用显微镜观察到植物木栓组织由小孔排列而成(Karp G,2002)

与 R. Hooke 同时代的荷兰科学家 Antonie van Leeuwenhoek(1632—1723)于 1674 年他用自制的显微镜发现

了池塘水中的原生动物。40 余年中他对多种动植物活细胞进行了观察，观察到了人和哺乳动物的精子，也看到了鲑鱼红细胞的核。1683 年他又在牙垢中发现了细菌。它甚至对一些细胞的大小也进行了测量，例如他测得红细胞直径为 7.2 μm，细菌为 3 μm，与现代测量的数值相近。他把观察到的结果做了详细的记录，并不断用通讯的方式向英国皇家学会做了报告。他先后写了 30 余封信，他的成就得到了英国皇家学会的肯定。英国皇家学会把他的全部信件译成了英文，汇编成论文集，冠名为《哲学会报(1673—1724)》[Philasophical Transaction (1673—1724)]。由此可见，Leeuwenhoek 利用自制的显微镜发现了前人从未见过的大量活细胞。在生物学上，他的成就超过了 Hooke 的贡献，把细胞的发现者的桂冠归属于 Leeuwenhoek，当之无愧。十分可贵的是，他一生亲手磨制了 550 个透镜，装配了 247 架显微镜(图 1－2)，为人类制造了一批宝贵的财富。至今保存下来的还有 9 架，收藏于荷兰的乌德勒支大学博物馆(University Museum of Utrecht)。经对其中的一架检测表明，其放大倍数为 270 倍，分辨率达 2.7 μm。但是如果根据他的记录分析判断，当时他使用过的显微镜的放大倍数应为 500 倍，分辨率应为 1.0 μm。在当时能达到这样高的水平是十分惊人的。直到 18 世纪末，所制作的显微镜还没有超过这一水平的。Leeuwenhoek 只上过中学，后当过学徒工和布商，直至 1671 年(39 岁)才开始了科学活动。他最初磨制透镜的目的是为了检查布匹的质量。可是他在 40 年的科学生涯中，在学术上贡献卓著。正鉴于 Leeuwenhoek 在生物学上的卓越贡献，1680 年他当选为英国皇家学会外籍会员，1699 年又被授予巴黎科学院通讯院士的荣誉称号。Leeuwenhoek 的一生是刻苦奋斗的一生，他自强不息，孜孜以求，终于由一个布店学徒工成长为一位在学术上出类拔萃的学者，为后人树立了一个自学成才的光辉典范。

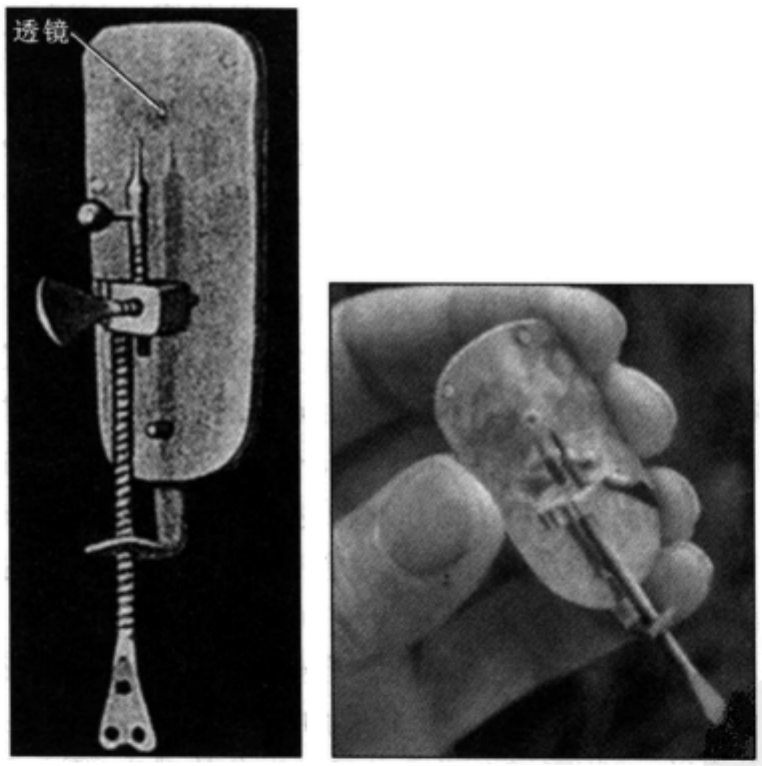


图 1－2　Antonie van Leeuwenhoek 和他设计制作的显微镜原型

A. 显微镜放大图　B. 显微镜实像

由两张薄的黄铜片(长 47 mm，宽 25 mm)夹着一个直径 2 mm 的玻璃透镜，放大倍数约为 180×，分辨率很高，标本固定在一个金属针尖上，通过螺旋进行定位和聚焦

二、细胞学说的创立和细胞学的形成

在 Leeuwenhoek 之后的 100 多年中，显微镜制作技术改进不大，分辨率不高，清晰度不够，限制了人们对细胞的进一步认识，致使对细胞的研究无甚进展。直到 18 世纪末至 19 世纪初学者们才注意到植物组织小

室中的内部结构,并也把它称为 cell。至此“cell”一词才具有了细胞的真实含义。植物解剖学家 C. B. Mirbel (1809)一反传统观念,认为植物各种组织中的细胞具有独立性。由此可见,尽管早在 17 世纪中期,Hooke 就把“cell”一词用到了生物组织上(实际上是木栓结构),但是真正赋予“cell”一词以细胞含义的时间还是在 19 世纪初期。直到 19 世纪 30 年代显微镜制作技术有了明显的进步,分辨率提高到 1 μm 以内。此外,又发明了切片机,使观察手段大为改进,显微解剖学取得了大量成果。1831 年 R. Brown 在兰科植物叶表皮细胞中发现,细胞质液中有一小球形结构,称其为细胞核,并强调了它的重要性。1835 年 E. Dujardin 把低等动物根足虫和多孔虫细胞内的黏稠物质称为“肉样质”(sarcode)。至此人们认识到,细胞并不像 Hooke 所说的那样是小孔或小室,而是有内容物的结构。

植物细胞表面有一层厚的细胞壁,而动物细胞的边界很不清楚,二者在形态上差别很大,很难看出有什么共同性。尽管如此,20 世纪初二者的统一性已初显端倪。1808—1809 年 C. B. Mirbel 就指出:“植物细胞是由有膜的细胞性组织所组成。”1824 年 Dutrochet 更明确地提出:“一切组织,一切动植物器官,实质上都是由形态不同的细胞所组成。”14 年以后,德国植物学家 M. Schleidon(1938)根据自己的观察,论证了所有的植物体都是由细胞组合而成的。一年以后,德国动物学家 T. Schwann(1839)认为,动物体也是由细胞所组成。T. Schwann 总结了前人的工作,正式提出了细胞学说(cell theory),肯定了一切生物体都是由细胞组成的。恩格斯曾给予细胞学说以高度评价,把它与进化论和能量守恒定律并列为 19 世纪的三大发现。

后来,解剖学家 Purkinje(1840)和 von Mohl 则把细胞的内容物称为原生质(protoplasm)。1861 年 Max Schultze 认为,动植物细胞中的肉样质与原生质实质上是同一种物质。1892 年 O. Hertiwig 把这一理论称为“原生质学说”。于是,细胞的基本概念就这样初步形成了,“细胞是有膜包围的原生质团”。

M. Schleidon 和 T. Schwann 正确地提出了细胞学说,然而对细胞的产生来源还缺乏认识。后来,德国病理学家 R. Virchow(1855)明确指出:“细胞来自细胞”。因此,细胞学说包含三点内容:① 细胞是多细胞生物的最小结构单位,而原生生物本身即是一个细胞单位。② 多细胞生物的每一个细胞即是一个活动单位,执行特定的功能。③ 细胞只能由细胞分裂而来。

细胞学说的创立和原生质理论的提出,把生物学家的注意力引导到细胞内部结构上,有力地推动了对细胞的研究。19 世纪下半叶是对细胞研究的繁荣时期,相继发现了一系列重要的细胞结构和细胞活动现象。自从细胞是由原生质组成的概念建立之后,学者们又更明确地把围绕在核周围的原生质称为细胞质(cytoplasm),把核内的物质称为核质(karyoplasm)。1870 年 W. Flemming 肯定了核在保持细胞连续性方面具有重要作用。E. Strasburger 与 W. Flemming 分别用植物和动物材料研究表明,细胞核从一代细胞到下一代细胞保持着实体上的连续性。1875 年 O. Hertwig 发现了受精过程中卵、精两个原核的融合现象。Schneider(1878)把染色质线纵裂为二并均分到两个子细胞的过程称为核分裂(karyokinesis)。由于分裂过程中核内呈现出丝状染色质,W. Flemming(1880)把这种形式的分裂称为有丝分裂(mitosis)。1885 年 Rabl 证实,两代细胞的染色体保持完整不变。1890 年 Waldeyer 认为,有丝分裂的基本变化是形成核丝,即染色体(chromosome)。19 世纪 80 年代末,T. Boveri 报道说,动物配子在形成过程中染色体减少,不久 E. Strasburger 在植物细胞中也发现了这种现象。1905 年 J. R. Farmer 和 J. E. Moore 把行有性生殖生物的生殖细胞,通过分裂使染色体数减半的分裂方式称为减数分裂(meiosis)。这样便明确了核在两代个体间保持了连续性。染色体在减数分裂过程中减少一半,通过受精又在下一代恢复原数。

19 世纪末叶,对细胞质的观察更加深入细致,相继发现了许多重要的细胞器和结构。例如,在细胞质中发现有中心体(T. Boveri,1888),线粒体(C. Benda,1989),内网器,即高尔基体(C. Golgi,1898),大家对细胞结构复杂性的认识达到一个新的水平。

随着对细胞形态结构认识的逐步深入,学者们对细胞的发育和遗传现象,细胞器的功能,以及细胞的生化代谢和生理活动的研究活跃地开展起来。其中,实验胚胎学方面的研究工作对促进早期细胞学的发展做出了重要贡献。如 His(1831—1904)、Roux(1850—1914)等实验胚胎学创始人,对某些动物的发育做了细致

的观察，研究了早期胚胎各发育阶段分裂球（细胞）的发育潜能和命运。后来，Driesch（1892）的工作更深入了一步，他发现海胆两细胞和四细胞阶段的胚胎，每一分裂球都具有发育成完整幼体的能力，说明早期胚胎的分裂球具有全能性（totipotency）。

在此时期，细胞遗传学也得到了迅速发展。1883 年 W. Roux 提出染色体是遗传单位的携带者。1884 年 Hertwig 和 E. Strasburger 认为，细胞核含有控制遗传性的因子。1885 年 Weismann 提出了种质（germ plasm）学说，主张种质完全不同于体细胞，它是遗传性的唯一携带者，可一代一代地连续传递下去。早在 1865 年 G. Mendel 在家豌豆杂交实验中即得出结论，认为有一种遗传单位控制着性状的发育。1902 年 W. A. Cannon 提出了遗传的染色体学说，认为遗传因子就在染色体上。1909 年，丹麦学者 W. L. Johannsen 将遗传因子定名为“gene”（基因）。

这一时期许多学者在细胞化学分析方面也做了大量工作。1871 年 F. Miescher 报道，从白细胞的核中提取出酸性比较强的核素（nuclein），核素含磷量很高。1889 年 R. Altmann 测出，核素是由特定的糖和含氮碱基构成的大分子，他把核素更名为核酸（nucleic acid）。1914 年 R. Feulgen 设计出一种能专一显示 DNA 的染色法，一些学者用这种方法显示出 DNA 总是存在于染色体中。迄今，这一方法仍是对细胞中的 DNA 进行定性和定位的重要方法，特称为 Feulgen 染色法。

从上面的简介可以看出，由于细胞学说和原生质理论的提出，19 世纪下半叶是细胞研究的黄金时代，对细胞的研究全面展开，形成独立学科的条件已经成熟。恰在此时，德国胚胎学家和解剖学家 O. Hertwig（1892）应运发表了专著《细胞与组织》。他根据细胞的结构和功能特点，并综合各种生命现象得出结论：“生物变化过程是细胞变化过程的反映”。他的著作标志着细胞学（cytology）作为一门独立的生物学分支学科诞生了。此后不久，美国胚胎学家和细胞学家 E. B. Wilson 发表了名为《细胞与发育和遗传》（The Cell in Development and Heredity）的著作。这本书是根据他于 1892—1893 年冬在哥伦比亚大学的讲稿整理而成，可以说是细胞学史上的第一部有系统的细胞学著作。正像 E. B. Wilson 本人所说，这本书的特点是把细胞学、遗传学和胚胎发育结合起来。1925 年该书的第三版问世，书中发表了 E. B. Wilson 绘制的一幅细胞模式图（图 1－3）。图中描绘的细胞含有核、核仁、染色丝、中心粒、质体、高尔基体、液泡和油滴等。这幅模式图反映了光学时代对细胞结构的认识水平，是细胞学史上的第一个具有代表意义的细胞模型。这一模式图一直沿用到 20 世纪 50 年代，它是 19 世纪以来利用光学显微镜研究细胞的结晶。没有高分辨率的光镜要达到这

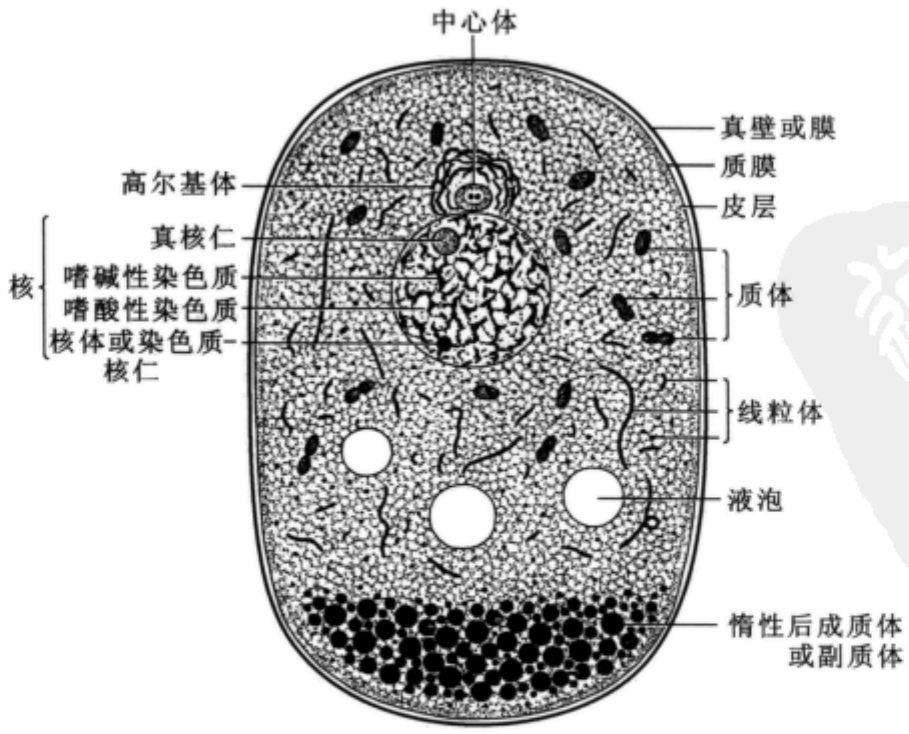


图 1－3　1925 年 E. B. Wilson 所绘制的细胞模式图（Wilson E B，1925）

一水平是不可能的,因此我们可以毫不夸张地说,光学显微镜不仅是发现细胞的必要手段,而且也是细胞学诞生的基本技术条件。从细胞的发现到 E. B. Wilson 的第一个细胞模式图的出现,共经历了 200 余年,是细胞学孕育成熟的漫长历程。这也说明工具和技术对科学发展的重大作用,"工欲善其事,必先利其器"。

三、细胞生物学的兴起

光学显微镜受光源物理性质的限制,其分辨率和放大倍数均无法大幅度提高,因此在 20 世纪上半叶,对细胞结构的认识没有取得突破性的进展。1931 年德国科学家 Ruska 发明了电子显微镜,1939 年 Siemens 公司生产了世界上第一架商品性电子显微镜。最初制造的电镜,分辨率约为 50 nm,后经改进达到 10 nm。现在甚至可达几个纳米到零点几个纳米。电镜的放大倍数比光学显微镜大得多,能达到几十万倍,甚至 100 万倍。电子显微镜的发明又把细胞学带入了第三个大发展时期。20 世纪 40 年代后期,特别是 50 年代,学者们利用电镜相继观察了各种细胞器的超微结构,如内质网,叶绿体,高尔基体,核膜,溶酶体,线粒体,核糖体和单位膜。在电镜下所观察到的各种细胞器的结构要比在光镜下观察到的远远复杂得多。1961 年,J. Brachet 根据电镜下观察到的结构,并集 40—50 年代研究之大成,在"活细胞"(Living Cell)一文中绘制了一幅细胞模式图(图 1-4)。这幅图比 E. B. Wilson 在 20 世纪 20 年代绘制的模式图已大为改进了。它的主要特点是,总结了当时对细胞的电镜研究成果,不仅描绘了细胞的超微结构,而且反映了细胞活动的动态观点。例如,吞饮泡和分泌泡是细胞进行胞吞和胞吐活动的结构形态。该图为各教科书所广泛采用,可以说是细胞学史上的第二个有代表性的细胞模式图。从 E. B. Wilson 的细胞模式图的发表到 J. Brachet 的细胞模式图的出现只经历了 60 年,这说明随着显微技术的飞跃发展,细胞学的进展速度也大大加快了。

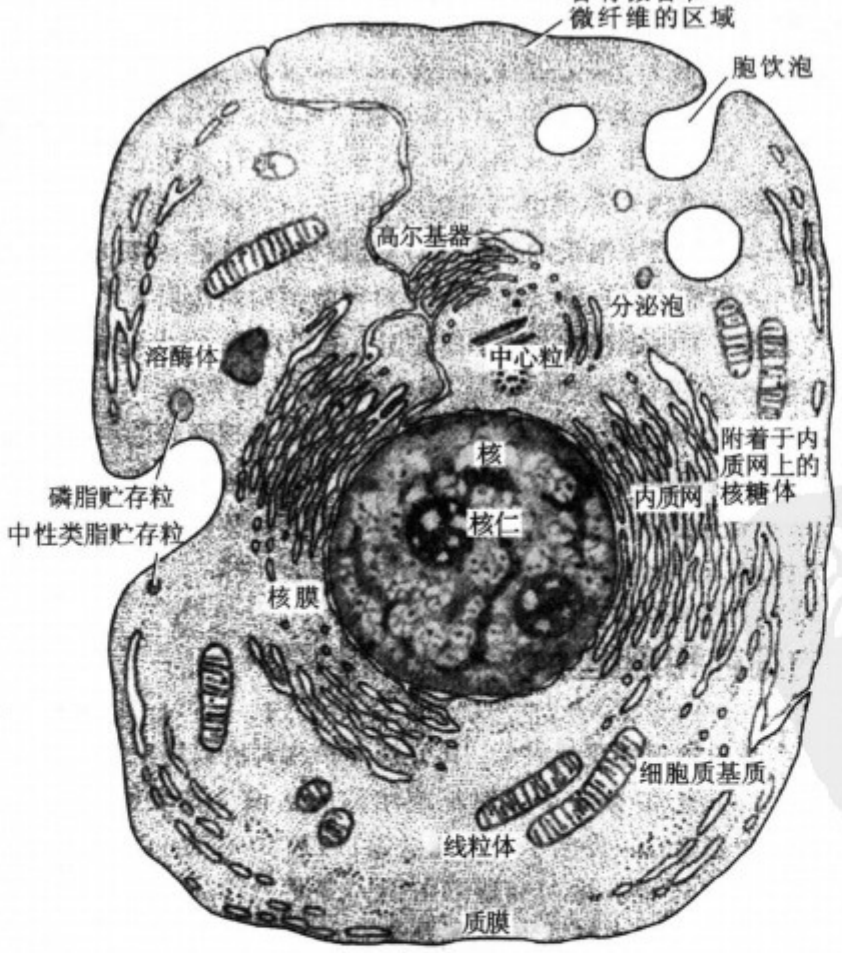


图 1-4 1961 年 J. Brachet 在"Living Cell"一文中发表的一幅细胞模式图(Brachet J,1961)

这幅图反映了 20 世纪 40—50 年代在电镜下观察到的细胞形象。这时仍把在光镜下看到的有形结构以外的细胞质称为细胞质基质,认为细胞质基质是匀质的溶液

电镜和其他新技术的应用不仅使人们对细胞结构的认识更加精细，而且也认识到细胞具有不同层次的结构，例如，细胞的整体结构、光学结构、超微结构和分子结构。分子结构水平上的变化对生命活动具有重要意义。实质上，细胞中的一切生理功能和物理化学变化均与发生在分子结构和量子水平上的变化有关。

细胞学是在光学显微镜为主要观察手段的时代形成和发展的，侧重于研究细胞整体水平的形态和生理变化。进入20世纪50年代以后，学者们把注意力转移到细胞的超微结构和分子结构水平上。这主要是由于超离心、X射线衍射等新技术的应用，使学者有可能将亚细胞成分和大分子分离出来进行分析，这一研究水平显然是光学显微镜时代的细胞学所不及的。从多方位研究细胞的生命活动便远远超越了细胞学的传统范畴。于是，在细胞学的基础上发展出了细胞生物学。E. D. P. De Robertis 率先将其编著《普通细胞学》教科书的第四版更名为《细胞生物学》。他在该书第七版(1980)的序言中写道："本门学科发展异常迅速，自本书1946年出版以来，取得了许多革命性的发现，诸如细胞成分的超微结构和分子结构，以及遗传密码和基因表达等。这些巨大的进步，不得不使我们把原来的《普通细胞学》在1965年改名为《细胞生物学》。"细胞生物学与细胞学的不同之处主要有两点：① 深刻性。它从细胞的整体、超微和分子各个结构层次对细胞进行剖析，并把细胞的生命活动同分子水平和超分子水平的变化联系起来。② 综合性。它所研究的内容极其广泛，涉及许多领域，同生理学、遗传学、发育生物学和生物化学相互融汇在一起。

四、分子细胞生物学的出现

1953年J. D. Watson 和 H. C. Crick 发现了DNA分子的双螺旋结构，根据这一结构弄清了许多遗传原理，对遗传学的发展起了划时代的推动作用，这是从分子水平上揭示结构同功能关系的一个极好例证(图1-6)。J. D. Watson 和 H. C. Crick 的研究成果标志着分子细胞生物学时代的到来。然而，虽然20世纪50年代对某些细胞器的细微结构有了一定的认识，对亚细胞成分分子结构的研究进展，使人们对细胞的认识水平又进入了一个新的境界。但是由于受电镜分辨率和标本制作技术的限制，对所谓的细胞质基质的结构几乎一无所知。当时认为，细胞质中的细胞器似乎是悬浮在溶液状的基质中。至60年代，由于电镜标本固定技术的改进，显示出在基质中还有微管和微丝的存在，后又发现还有中间丝的存在。至此，大家认识到，所谓的细胞质基质并不像过去想象的那样，好像是匀质的溶液，而是还含有具有一定秩序的立体网络结构，这些结构形成了纵横交错的"骨架"，总称为细胞骨架(cytoskeleton)。细胞骨架与细胞器的空间分布，细胞功能活动和细胞运动，以及物质运输有着密切的关系。细胞骨架的发现是细胞超微结构研究方面的重大进展。现在认识到，细胞质的胶态是由肌动蛋白丝的结构状态决定的，因而现在把除膜性细胞器和有形结构以外的细胞质部分称为细胞质溶质(cytosol)。

五、信息细胞生物学的来临

20世纪70年代以前，学者对细胞的概念主要是依据光学和电子显微镜观察到的形态结构建立起来的。现代细胞生物学，由于分子生物学的发展而跃上了新的台阶。现在人们已认识到，细胞的各种活动与大分子的结构变化和分子间的相互作用有着密切的关系。例如，细胞中的遗传信息的表达，代谢的调控，信号传递等问题越来越受学者们的关注，细胞的这些活动无不与分子结构的变化有关，所谓的分子细胞生物学的兴起无非是细胞生物学研究重点转移的反映。把细胞的生命活动同亚细胞成分的分子结构变化，特别是蛋白质的结构变化联系起来，代表了现代细胞生物学的主流。然而，分子细胞生物学决不是细胞生物学发展的终极。

20世纪后期，大家进一步认识到细胞的生命活动不单纯是中心法则所释明的遗传密码的解读和物质代谢的化学反应，更重要的是一些蛋白质分子和小分子在反应过程中有着信号传递关系。细胞对环境的反应是细胞外信号作用于细胞，转变为细胞内信号(信号转导)引起的，细胞内的自我调控也是经过信号传递实

现的。遗传信息的传递具有信号传递的性质,细胞的生理活动同样具有信号传递的性质。细胞的结构编制成错综复杂的信号传递网络(图 1-5)。生命现象即蕴含在信号传递网络之中。如果说把蛋白质信号分子比作是一块“芯片”,那么一个细胞就是一台极其精密的“计算机”。但是细胞又不同于计算机,计算机的硬件是不能自我更改的,而细胞的结构却有着很强的自我装配能力,可因环境的变化而变化。由此可见,要彻底揭示生命的奥秘,不仅要查清遗传信息的传递,而且还要解开信号传递网络的复杂途径。于是,当代细胞生物学围绕着“信号传递”这条主轴展开,目前我们姑且把它称为“信息细胞生物学”(informational cell biology),细胞生物学已从一门形态学学科进入了信息细胞生物学发展阶段。

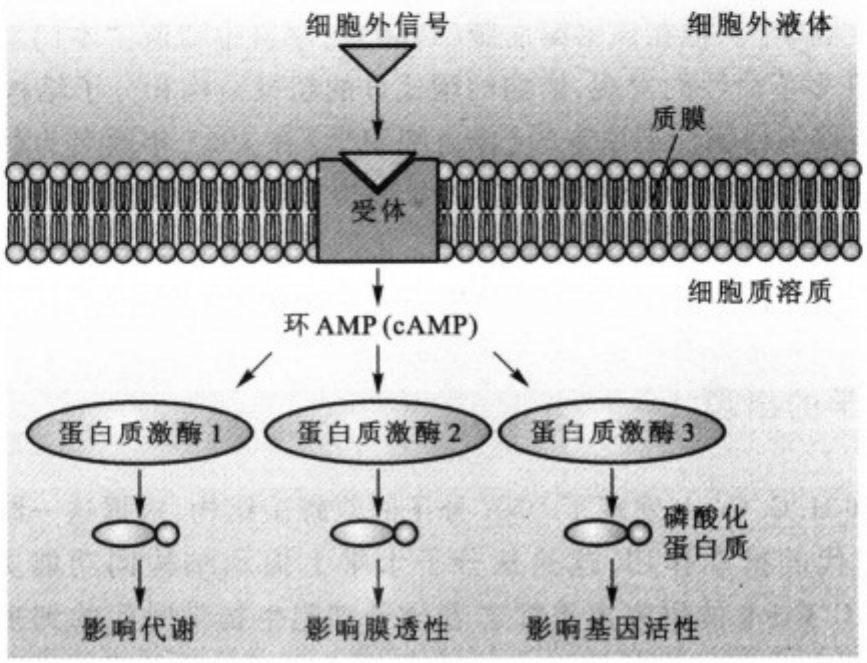


图 1-5 信号转导与胞内信号传递的基本格式(Solomon E P et al,2002)

图中省略了反应途径中复杂的级联反应和途径间的相互反馈作用

20 世纪 90 年代出现的基因组学和蛋白质组学代表了当代细胞生物学的发展动向。2001 年,人类蛋白质组计划产生,建立了人类蛋白质组组织(Human Proteome Organization,HUPO),2002 年 11 月召开了第一届学术代表大会。尽管如此,细胞生物学的研究对象并没有改变,依然是细胞,它将永远与生命科学一起共存和发展。

上述细胞生物学发展简史的几个阶段说明,300 余年来细胞生物学的每一次大发展都以重大的技术进步为前提。然而,细胞生物学的发展决不会到此止步,“经典”与“现代”之间并无固定不变的界限,今日的“现代”也会变为明日的“经典”,我们总要面向未来。

第三节 现代细胞生物学的进展历程

细胞是生物体最基本的结构和功能单位。细胞生物学过去是在研究细胞的结构与功能中发展起来的,今后仍将围绕着细胞的结构与功能的关系来不断开拓新的研究领域,只不过使用的技术方法将更加先进,研究的结构层次将更加细微,阐明的问题将更加深刻,研究的框架将是四维性的,动态变化将是大家关注的焦点。

生命具有自我复制、自我装配和自我调控的基本特征,这些现象反映在细胞的各级水平上,特别是分子水平上。细胞生物学的研究范围必然要从细胞的细微结构深入到分子水平上的结构与功能。近 40 余年来,细胞生物学在这方面已取得了许多成就,例如对质膜、线粒体膜、核糖体、细胞骨架及染色体等的分子结构与功能研究都取得了重大进展。特别值得提及的是,在基因组结构和基因表达与蛋白质合成方面所取得的成就尤为突出。继 1953 年 Watson 和 Crick 发现 DNA 双螺旋结构之后,1958 年 Crick 又提出了遗传信息传递的“中心法则”

(central dogma);1960 年 Jacob 和 Monod 提出了蛋白质合成调控机制的操纵子学说(operon theory);1970 年 Baltimore 在肿瘤病毒的研究中发现了反转录酶。1977 年底第一次把高等动物的生长激素释放抑制素(somatostatin,SRIF)基因引入大肠杆菌,并得到了表达,大肠杆菌合成了生长激素释放抑制素。1979 年美国哈佛大学一研究组把小鼠胰岛素基因引入大肠杆菌,合成了胰岛素。20 世纪 70 年代以来由于 DNA 重组、剪接技术的迅速发展,已有遗传工程的兴起。1981 年中国科学院上海生物化学研究所、上海细胞生物研究所、北京大学等单位合作,经过 13 年的努力,人工合成了酵母丙氨酸转移核糖核酸,这项成果是我国继在世界上领先人工合成牛胰岛素之后,取得的又一项世界性的重大成就。1990 年美国启动了"人类基因组计划"(Human Genome Project)的浩大工程,计划利用 15 年的时间完成人类单倍体数染色体所含全部基因的测序工作。1999 年 11 月报道,经几国学者的共同努力,已完成了人类第 22 对染色体 DNA 的测序工作,这是"人类基因组计划"的重大研究进展。继美国之后,欧共体、意大利、日本、俄罗斯、法国、加拿大、澳大利亚和中国也先后开展了人类基因组的基因克隆和测序研究。2001 年春,计划宣告完成,它的完成必将大大造福于人类。1996 年中国科学院生物化学研究所洪国藩研究组在世界上率先成功构建水稻基因组物理全图,这项成果为最终揭示水稻遗传信息的奥秘奠定了基础。分子生物学的这些重大进展推动着细胞生物学向着新的水平迈进。

蛋白质分子的生物活性与其构象的变化有着密切的关系,构象的改变往往引起分子活性的改变或丧失,从而影响着细胞的生理和代谢活动。当前,细胞生物学已进入了研究大分子结构变化与细胞生理活动的关系的阶段,正面临着分子解剖的艰巨任务。在形态学方面,既然人们已利用电子显微镜看清了细胞的超微结构,那么就一定有可能利用新工具显示出超微结构的分子三维结构和四维变化。近几年来纳米技术的迅速发展,预示着这一前景即将到来。电子显微镜同衍射原理相结合而研制成功的晶体显微镜,朝这方面迈进了重要的一步。据报道,1985 年日本一研究组在高压电镜下已观察到 DNA 分子的三维双螺旋结构。1986 年美国、日本又研制成功了扫描隧道显微镜。1966 年有的学者在纽约 IBM 的实验室发明了分辨率为 1 nm 扫描干扰显微镜(SIAM),可以识别分子。1997 年瑞士学者 Luger 等利用高分辨率(0.28 nm)X 射线显示了染色质核小体核心组蛋白 8 聚体的原子水平结构。这些新技术的应用,使人们有可能用直接显示的方法查清细胞生理活动过程中的分子结构的细微变化,为细胞生物学的发展带来新的飞跃。2002 年,人类蛋白质组计划的启动更将细胞生物学引入了一个新的发展阶段。

近 20 几年来,我国在细胞生物学方面已有了迅速的发展,上海细胞生物学研究所的建立和 1980 年中国细胞生物学学会的成立,是我国细胞生物学进入一个新的发展时期的标志。2003 年对人类蛋白质组计划的参与已展示出我国的科技水平正在向国际水平靠拢。现在,我国政府已把"科教兴国"作为重要的建国方针之一,这一方针正在不断得到落实。不久的将来我国的细胞生物学研究一定能赶上世界先进水平。

表 1 -1 列出了细胞生物学发展史中一些重大研究成果。

表 1 -1　细胞生物学发展史上的一些重要进展

年　代	学　者	主 要 贡 献
1665	R. Hooke	著有《显微图谱》一书,首次发现木栓中有许多蜂窝状小孔,将小孔命名为"cell"
1674	A. van Leeuwenhoek	首先发现了细菌、原生生物、红细胞、精子等活细胞,初次观察到某些细胞中的核
1824	Dutrochet	初次提出动植物组织是由细胞单位组成
1838	M. Schleidon	证实植物体是由细胞所组成
1839	T. Schwann	证明动物体是由细胞所组成,并总结出一切生物是由细胞所组成的"细胞学说"
1840	J. Purkinje	提出了组成细胞的原生质概念

续表

年 代	学 者	主 要 贡 献
1855	R. Virchow	提出了细胞只能由细胞分裂而来的观点
1866	G. Mendel	发表《植物杂交实验》一书,总结出性状分离定律和独立分配定律
1873	A. Schneider	首先提到有丝分裂
1880	W. Flemming	表明在核分裂过程中染色体纵裂为二,分别移入两个子细胞核中
1887	A. Weismann	主张行有性生殖的生物,染色体数要有周期性的减半与复原
1888	T. Boveri	发现中心粒
1889	R. Altmann	把核内含磷的酸性物质核素(nuclein)称为核酸
1896	E. B. Wilson	发表了 *The Cell in Development and Heredity* 的重要著作
1898	C. Benda	发现线粒体
1898	C. Golgi	发现网状体,即高尔基体
1931	M. Knoll 和 E. Ruska	发明了电子显微镜
1935	F. Zernicke	发明相差显微镜
1953	J. D. Watson, H. C. Crick 及 M. H. F. Wilkins	提出了 DNA 双螺旋模型,1962 年获诺贝尔奖
1958	J. D. Robertson	提出膜结构的三层式单位膜模型
1958	H. C. Crick	提出 DNA→RNA→蛋白质遗传信息单向传递的“中心法则”
1960	E. Jacob 和 J. Monod	提出操纵子学说,1965 年获诺贝尔奖
1961	P. Mitchell	提出线粒体氧化磷酸化偶联机制的化学渗透学说,1978 获得诺贝尔奖
1968	M. W. Nirenberg	阐明了遗传密码在蛋白质合成中的作用,1968 年获诺贝尔奖
1969	T. C. Hsu(徐道觉)	发明染色体分带技术
1969	R. Huebner 和 G. Todaro	创立癌基因学说
1970	Y. Stanier	提出原核生物与真核生物新的分类概念
1970	L. Marglis	创立真核生物进化的内共生学说
1970	D. Baltimore	发现反转录酶,1975 年获诺贝尔奖
1971	H. M. Temin	阐明原癌基因与细胞癌变的关系
1972	S. J. Singer 和 G. L. Nicolson	创立生物膜的流动镶嵌模型
1972	S. B. Prusiner	发现蛋白质性的感染因子 Prion,1997 年获诺贝尔奖
1974	A. L. Olins 和 D. E. Olins	在电镜下观察到染色质纤维是由珠状颗粒串组成
1974	R. D. Korberg	主张染色质是由 DNA 和组蛋白构成的亚单位重复组成,将亚单位命名为核小体
1975	F. Sanger	发明 DNA 序列分析技术
1975	G. Milstein 和 G. Kohler	发明利用杂交瘤技术制作单克隆抗体,1984 年获诺贝尔奖
1976	K. Weber	发现细胞骨架中的 10 nm 丝
1976	E. Neher 和 B. Sakmann	发现细胞质膜上的离子通道,1991 年获诺贝尔奖
1977	K. Itakuru	合成下丘脑肽激素——生长激素释放抑制素(SRIF)基因,引入大肠杆菌得到表达
1992	E. Fischer 和 E. Krebs	阐明细胞周期调节蛋白的可逆磷酸化的调节作用,1992 年获诺贝尔奖
1996	I. Wilmut 等	用乳腺细胞同去除染色质的卵细胞质融合制作成功克隆羊

续表

年　代	学　者	主 要 贡 献
1997	B. Nüsslein-Volhard 和 E. Wieschaus	阐明同源异型基因在控制生物个体发育中的作用,1996 年获诺贝尔奖
1997	K. Luger 等	利用高分辨率 X 射线晶体分析技术显示核小体核心组蛋白 8 聚体的原子水平结构
1999	G. Blobel	创立胞内蛋白质运输信号学说,阐明内质网蛋白质合成分子机制
2001	美、英、日、法、葡、中 6 国学者	人类基因组草图绘制完成
2001	L. Hartwell	发现细胞分裂的检测点基因,2001 年获诺贝尔奖
2002	J. Brenner, Sulton^ 和 R. Horvitz	研究线虫(*C. elegens*)的发育、细胞谱系和细胞凋亡,发现了凋亡基因
2003	P. Agre 和 R. Mackinon	发现质膜的水、离子通道,并创造性地研究其结构和机制
2004	R. Axel 和 L. Buck	发现嗅觉细胞约有 1 000 个基因,产生繁多的蛋白质,分辨各种不同的气味,将信号传递给神经中枢

提　要

细胞是由膜围成的能独立进行繁殖的原生质团。一切生物都是由细胞组成的。细胞生物学是从细胞整体、超微和分子等各级水平上研究细胞结构及其生命活动规律的科学。现代细胞生物学与遗传学、生理学、发育生物学、生物化学和分子生物学的关系日趋密切。细胞生物学在生命科学中占有中心地位。

细胞是生物体最基本的形态结构和功能单位。生命现象是细胞存在的运动方式,由此可见生命现象可以说是细胞所独具的属性。这一属性的特征是三个“自我”(自我复制,自我装配和自我调控)。迄今未发现非细胞的生命存在。多细胞生物要比单个细胞更为复杂。可是,从本质上来讲,它仍然是以细胞活动为基础,形成了多细胞相互协调,密切配合的联合统一整体,不仅在成体中是这样,而且在个体发生过程中也是如此。研究生物整体与细胞群体之间和细胞群体中细胞之间的关系的学科称为细胞社会学。

细胞生物学的任务是以细胞为着眼点,与其他学科的重要概念兼容并蓄,来阐明生物各级结构层次生命现象的本质。迄今,细胞生物学已有 300 余年的发展历史,在此期间它大体上经历了细胞的发现,细胞学说的创立和细胞学的形成,细胞生物学的出现,分子细胞生物学的兴起等主要发展阶段。细胞生物学的发展与其他自然学科一样,都是以工具的改进和技术的进步为前提的。细胞的发现与显微镜的发明分不开。1665 年,R. Hooke 利用自制的显微镜发现细胞是由许多微小的空洞组成的,他把这些小空洞称为 pore(小孔)或 cell(小室)。虽然 Hooke 的观察并没有发现真正的细胞,可是却显示出生物体中存在有更微细的结构,对后来认识细胞具有开创性的意义。与 Hooke 同时代的荷兰学者 A. van Leeuwenhoek 发现了许多种活细胞。19 世纪上半叶,随着显微镜质量的提高和切片机的发明,对细胞的认识日趋深入。学者们开始认识到生物体是由细胞构成的,于是在 1838—1839 年,M. Schleidon 和 T. Schwann 提出了细胞学说。细胞学说的基本内容是:一切生物是由细胞构成的,细胞是生物体的基本功能单位,细胞只能由细胞分裂而来。O. Hertwig 的《细胞与组织》(1892)和 E. B. Wilson 的《细胞与发育和遗传》(1896)两本经典著作的发表,标志着细胞学已成为一门独立的学科。E. B. Wilson 根据学者们已取得的大量资料做出了这样的结论:“一切生物学问题的答案最终要到细胞中去寻找。”这句话对后来细胞生物学的发展具有指导意义。电镜的发明和分子生物学的产生,特别是 J. Watson 和 H. Crick 的 DNA 双螺旋模型的提出,又把细胞学的发展向前推进了一步。20 世纪 50 年代对细胞在超微结构水平上的形态和机能活动的研究更加深入,同时研究细胞的手段也更加精密化和多

样化，从而使人们对细胞的认识要比在光镜水平上的认识大为改观，于是细胞学便进一步发展为细胞生物学。随着生物化学和分子生物学的飞速发展，细胞各级水平上的活动越来越多地可根据分子结构的变化加以解释。因而，要深刻说明细胞的生理活动就不能不同细胞中的分子变化联系起来，由此便自然产生了分子细胞生物学，现代细胞生物学发展到一个新阶段。

20 世纪 70 年代后期以来，高压电子显微镜、扫描隧道电子显微镜和高分辨率 X 射线衍射技术等先进工具和精密技术的应用，使我们有可能在超微结构和分子三维结构水平上研究细胞的结构和功能活动的关系。特别是扫描隧道电子显微镜的发明和高分辨率 X 射线分析技术的应用，更易于观察分子中的原子布阵，在细胞这个微观世界里又展现出一个更细微的世界。

人类基因组计划和人类蛋白质组计划的实施，标志着以信号传导为主轴的信息细胞生物学时代的来临。对细胞进行四维水平的研究是大势所趋。当今的科学在加速度地向前发展，人类的视野越来越广阔，21 世纪的生命科学将展现出诱人的前景，对细胞这个生命基本单位的研究前景将更加绚丽多彩。

复习思考题

1. 细胞生物学的任务是什么，它包括哪些范围？
2. 如何评价 Leeuwenhoek 的贡献，是谁首先发现了细胞？
3. 细胞学说建立的前提条件是什么？
4. 细胞生物学各发展阶段的主要特征是什么？
5. 细胞生物学与分子生物学是不同水平的学科吗？
6. 所谓的信息细胞生物学的来临，其意义何在？

主要参考文献

唐惠儒，王玉兰. 2006. 代谢组学：一个迅速发展的新兴学科. 生物化学与生物物理进展，33(5)：401 - 417.

陈竺，李伟，俞曼等. 1998. 人类基因组计划的机遇和挑战：I. 从结构基因组学到功能基因组学. 生命的化学，18(5)：5 - 13.

韩贻仁. 1985. 从细胞到细胞生物学. 生物学通报，6：16 - 18.

韩贻仁. 1999. 谁首先发现了细胞. 生物学通报，34(4)：40 - 42.

汪堃仁，薛绍白，柳惠图等. 1998. 细胞生物学. 北京：北京师范大学出版社.

王亚辉. 1986. 细胞生物学的发展历史和现况. 细胞生物学杂志，8(6)：7 - 11.

王金发. 2003. 细胞生物学. 北京：科学出版社.

沈大棱，吴超群等. 2006. Cell Biology. 上海：复旦大学出版社.

翟中和等. 2000. 细胞生物学. 北京：高等教育出版社.

郑国锠. 1992. 细胞生物学. 2 版. 北京：高等教育出版社.

庄孝僡. 1986. 从胡克到细胞生物学. 细胞生物学杂志，8(6)：1 - 6.

De Robertis，E D P 等. 1964. 普通细胞学. 3 版. 北京：科学出版社.

Alberts B. 1998. The cell as a collection of protein machines preparing the next generation of molecular biologists. Cell，92：291 - 294.

Avers C J. 1986. Molecular Cell Biology. Massachusetts：Addison Wesley publishing Company.

De Robertis，De Robertis. 1987. Cell and Molecular Biology. 8th ed. Philadelphia：Lea & Febiger.

Karp G. 2002. Cell Biology. 3rd ed. New York：McGraw-Hill Book Company.

Nelson D L，Cox M M. 2000. Lehninger's Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York：Worth Publishers.

Sharp L W. 1943. Fundamentals of Cytology. New York & London：McGraw-Hill Book Company.

Wilson E B. 1925. The Cell in Development and Heredity. 3nd ed. New York：The Macmillan Company.

（韩贻仁）

第二章　细胞的基本概念

第一节　细胞的基本特征

一、细胞结构的有序性

细胞是构成生物的基本结构和功能单位，根据细胞在生物界中的共性，我们可以将细胞定义为：细胞是有膜包围的能独立繁殖的原生质团。原生质（protoplasm）一词是 Purkinje 于 1840 年首先提出来的，是指活细胞的全部物质。从现代概念来说，是指构成细胞的基本物质，它是黏稠透明的连续多相含水胶体，其主要组成成分是核酸、蛋白质、糖、脂质和无机盐。对细胞而言，原生质包括质膜、细胞质和细胞核（或类核）总体物质。质膜以内，细胞核以外的原生质称为细胞质（cytoplasm）；细胞核中的原生质则称为核质（nucleoplasm，karyoplasm）。细胞质并不是匀质的，它含有许多高度有序结构。其中在光学和电子显微镜下能显示出的具有一定形态特点并执行特定功能的结构称为细胞器（organelle），例如质体（plastid），线粒体（mitochondrion），内质网（endoplasmic reticulum），核糖体（ribosome），高尔基体（Golgi body，Golgi apparatus），溶酶体（lysosome），中心粒（centriole），圆球体（spherosome），液泡（vacuole）和细胞骨架（cytoskeleton）。细胞质中除了膜围细胞器以外的部分称为细胞质溶质或胞质溶胶，内含水、无机离子、酶，以及可溶性大分子和代谢产物。细胞的结构大体上可用以下格式表示：

- 细胞（原生质体）
  - 被膜（细胞壁，卵被膜）
  - 质膜
  - 细胞质
    - 细胞器
    - 细胞质溶质（胞质溶胶）
    - 细胞骨架
  - 细胞核（或类核）

细胞质溶质并不是一般概念的胶体，它是一个形态不定的立体结构体系，它的胶相是由溶质中的肌动蛋白丝的结构状态决定的。细胞作为一个形态整体，结构精密，而且在生长、发育、分化和生理活动过程中细胞的结构还要不断地发生变化，因而应把细胞看做是一个动态的结构体系（图 2－1）。

二、生命是细胞活动的属性

由于细胞是生物体最基本的结构和功能单位，因此细胞要具有进行生命活动的最基本的要素。这些要素可归纳为：① 具有一套基因组。② 具有一层质膜，通过质膜与周围环境进行物质和信息交流。③ 具有一套完整的代谢机构。只有具备了这些要素细胞才能独立存活，表现出各种生命现象。

细胞区别于无机界最主要的特性是：① 在结构上具有自我装配的能力。② 在生理活动中具有自我调节的能力。③ 在增殖上具有自我复制的能力。由此可见，自我复制，自我装配和自我调控是细胞的基本属性，也是生命的基本特征。这些属性的丧失即意味着死亡。在细胞的定义里我们强调了能进行独立繁殖这一特征，不能进行独立繁殖的结构实体不能算是细胞。在生物界里目前发现的最小的细胞是支原体，最小的支原体直径只有 0.1 μm。尽管它的体积很小，但是却具备了进行生命活动最基本的三项要素。病毒则不然，

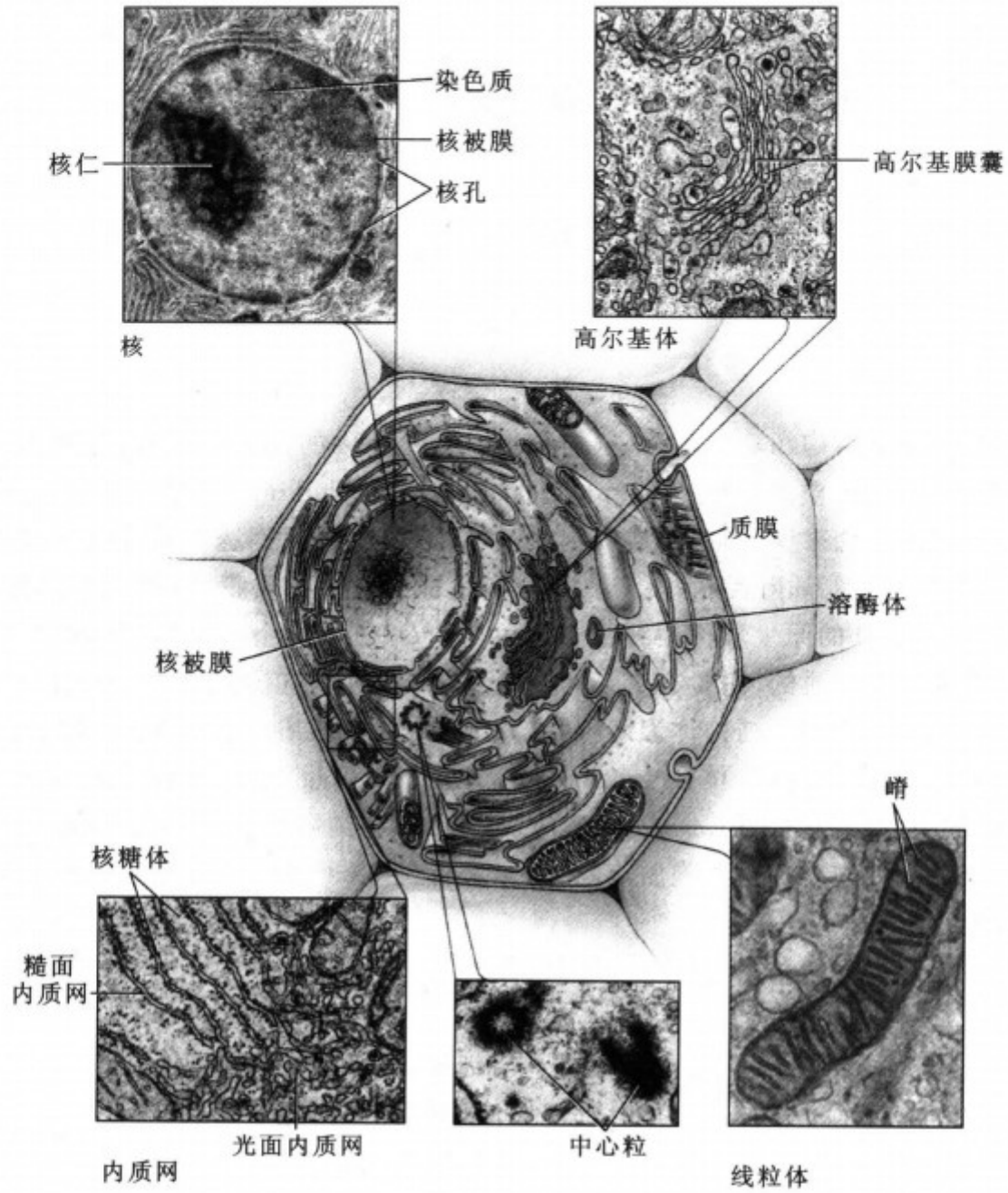


图 2－1　典型动物细胞基本结构成分示意图(自 Solomon E P et al.)

它不仅体积小(大都在 0.1 μm 以下),而且更重要的是它缺少进行独立代谢的某些基因和结构,因此它在单独存在时不能自我繁殖。所以病毒不是细胞,它只是具有部分生命特征的感染物。虽然有的学者把它称为"半生命",但是它既不是生命,也不是有机体。它在细胞中的复制和装配是靠细胞的代谢活动来完成的,本身没有独立活动的能力。

第二节　细胞的进化演变

传统分类法根据生物的营养方式、运动能力和细胞结构的特点,把一切生物划分为动物界和植物界两大界。植物细胞的主要特征是具有细胞壁和进行光合作用的叶绿体。细菌和真菌虽无叶绿体,但却都具有细胞壁,所以过去一直把它们列入植物界(表 2－1)。按传统分类系统,虽然大多数生物种容易归类,可是对某些生物来说却遇到了分类上的困难,例如眼虫(*Euglena*)是一种单细胞生物,含有叶绿体,却不具有细胞壁;而细菌和真菌则有细胞壁而无叶绿体;支原体既无叶绿体也无细胞壁,这些生物按照传统分类法进行分类显然就要遇到困难。

1937 年 Chatton 把细胞中不含有由膜包围的细胞核的生物称为原核生物(prokaryote),例如细菌(bacterium)、蓝细菌(cyanobacterium)(过去称为蓝藻)。而把含有由被膜包围的核的细胞称为真核细胞。

表 2－1　生物界两种分类系统的比较

传统分类系统	按细胞结构分类系统		
	细胞类型	Whittaker(1969)	Dodson(1971)
植物界	原核生物	原核生物界	原核生物界
细菌		细菌	细菌
蓝藻		蓝藻(蓝细菌)	蓝藻(蓝细菌)
金藻		原生生物界	植物界
绿藻		金藻	金藻
红藻		原生动物	绿藻
褐藻	真核生物	真菌界	红藻
黏菌		黏菌	褐藻
真正真菌		真正真菌	黏菌
苔藓		植物界	真正真菌
维管植物		绿藻	苔藓
动物界		红藻	维管植物
原生动物		褐藻	动物界
后生动物		苔藓	原生动物
		维管植物	后生动物
		动物界	
		后生动物	

自从提出原核细胞和真核细胞概念之后，分类学家据此对植物界和动物界的划分做了重大修改，从而产生了现代分类系统。现代分类系统首先着眼于细胞核在生物进化中的地位，而不仅仅是根据细胞的一般结构。表 2－1 对传统分类系统与现代分类系统做了比较。从表中可以看出，虽然现代分类系统仅把细菌和蓝藻(现称蓝细菌)列为一类，但在分类中却把原核生物和真核生物的概念确立下来了。目前，有的分类学家将生物分为六界：原核生物，原生动物，动物，真菌，有色藻类和植物。原核生物成为独立的一个界。

自从 20 世纪 60 年代 H. Ris 提出原核细胞与真核细胞的概念之后，大家对它们的结构进行了系统的研究和比较，发现这两类细胞在结构、代谢和遗传活动上有很大的差异，表 2－2 列出了两类细胞的主要差别。

表 2－2　原核细胞与真核细胞的主要差别

要点	原核细胞	真核细胞
大小	大多数很小(1～10 μm)	大多数较大(10～100 μm)
细胞核	无膜包围，称为拟核	有双层膜包围
染色体		
形状	环状 DNA 分子	核中的为线性 DNA 分子，线粒体和叶绿体中的为环状 DNA 分子
数目	一个基因连锁群	两个或多个基因连锁群
组成	DNA 裸露或结合少量蛋白质	核 DNA 同组蛋白结合，线粒体和叶绿体中的 DNA 裸露
DNA 序列	无或很少重复序列	有重复序列

续表

要点	原核细胞	真核细胞
基因表达	RNA 和蛋白质在同一区间合成	RNA 在核中合成和加工，蛋白质在细胞质中合成
细胞分裂	二分或出芽	有丝分裂或减数分裂
内　膜	无独立的内膜	有，分化成细胞器
细胞骨架	无	普遍存在
运动细胞器	由鞭毛蛋白丝构成简单鞭毛	由微管构成纤毛和鞭毛
呼吸作用和光合作用酶的分布	质膜	线粒体和叶绿体（植物）
核糖体	70 S（50 S + 30 S）	80 S（60 S + 40 S）
营养方式	吸收，有的行光合作用	吸收，光合作用，内吞
细胞壁	肽聚糖，蛋白质，脂多糖，脂蛋白	植物细胞具有纤维素壁

（一）原核细胞

原核细胞（prokaryotic cell）最主要的结构特征是没有由膜包围的细胞核。在支原体中，遗传物质分布于整个细胞中。细菌的遗传物质则集中在一个没有明确界限的低电子密度区域中，此区域称为拟核（nucleoid）（图 2 - 2）。DNA 为裸露的环状双螺旋分子，一般不结合蛋白质，环的直径约为 2.5 nm，长约几十纳米。原核细胞构成的生物称为原核生物，均为单细胞生物。大多数原核细胞比较小，平均只有 1 ~ 10 μm。支原体、立克次体和鹦鹉热菌则要更小，只有 0.1 ~ 0.3 μm。原核细胞也有大的，如蓝细菌中的颤藻（*Oscillatolia princeps*），直径可达 60 μm。有的物种，细胞分裂后可连成链或丝，也有的形成群体。它们的繁殖方式一般为二分裂，也有的产生孢子，少数行出芽生殖。

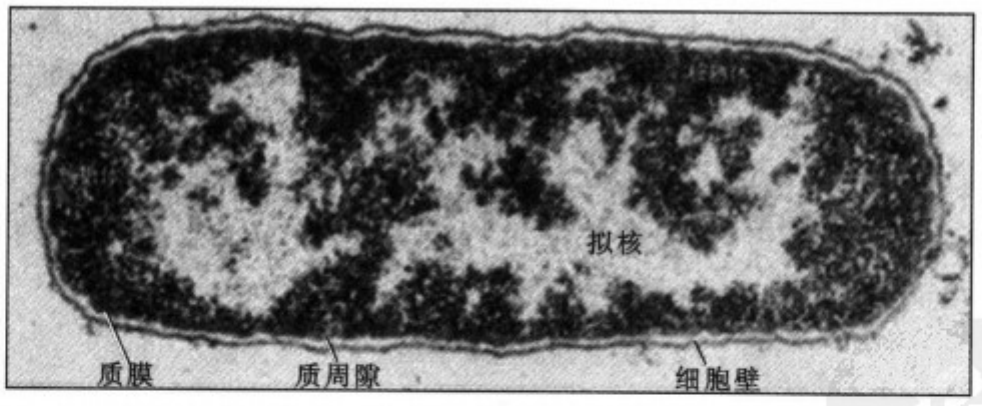


图 2 - 2　大肠杆菌切片电镜图（自 Kellenberger E）

拟核区无膜包围

原核细胞的形态和结构比较简单，质膜内为细胞质和拟核，多数在质膜外还有一层硬的细胞壁。支原体的质膜外面没有细胞壁，所以可以把支原体细胞看做是原生质体（protoplast），如类胸膜炎球菌（pleuropneumonia - like organism，PPLO）。

质膜是细胞进行生命活动的一种基本结构，任何细胞质膜遭到破坏就不能存活。原核细胞的质膜具有单位膜的典型特征，在电镜下呈现为暗 - 明 - 暗三层形式，厚约 10 nm。某些原核生物的质膜在有的部位发生内褶，但不把细胞质分隔成区。如有的行光合作用的原核生物（如蓝细菌和紫细菌），质膜内褶形成的内膜结合有色素，同捕光反应有关。（图 2 - 3）

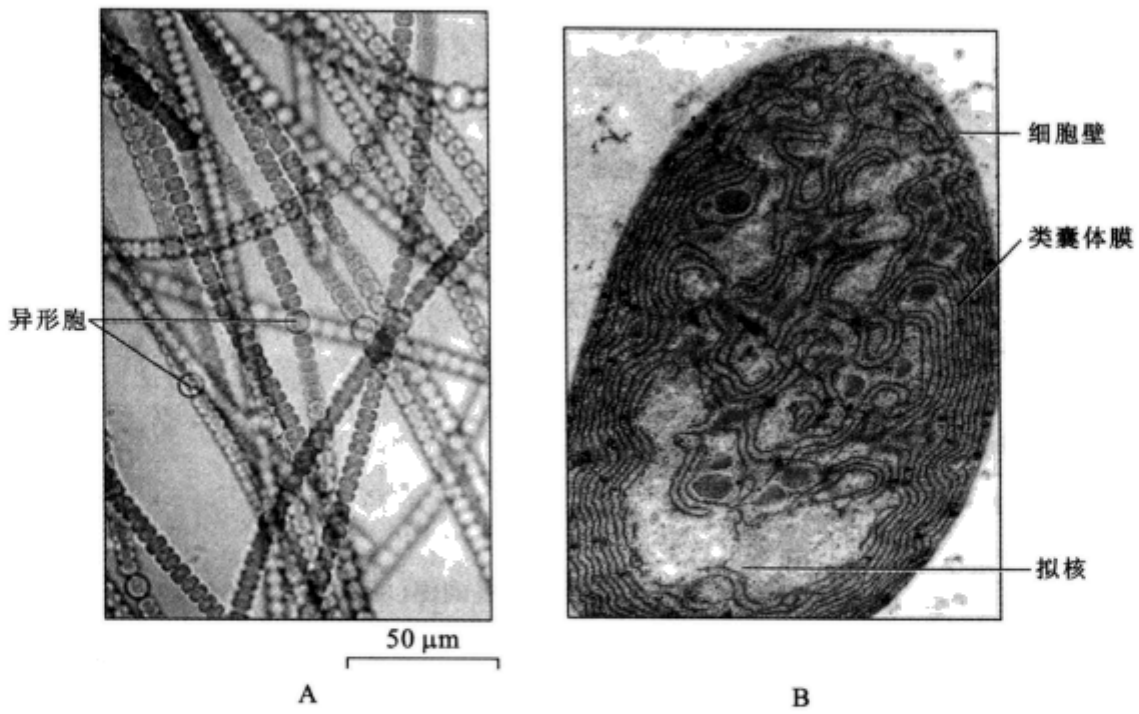


图 2－3　生活状态的蓝细菌形成丝状细胞链(A)，电镜显示出细胞内含有可进行光合作用的膜性类囊体(B)。

在某些细菌中，还有一种质膜内褶在细胞之中形成小管状结构，称为间体(mesosome)，它与细胞呼吸和细胞分裂有关(图 2－4)。一般说来，除了少数原核生物[如某些化能合成细菌，像海洋亚硝化囊菌(*Nitrosocystis oceanus*)和蓝细菌]外，大多数原核生物没有恒定的内膜系统，因而细胞质中没有由膜隔开的特化区，这也是原核细胞区别于真核细胞的重要特征之一。原核生物的核糖体比较小，为 70 S 类型的，直径 15～20 nm，其所含的 RNA 和蛋白质也不同于真核细胞。关于原核生物的其他有关细节将在以后各有关章节中予以介绍。

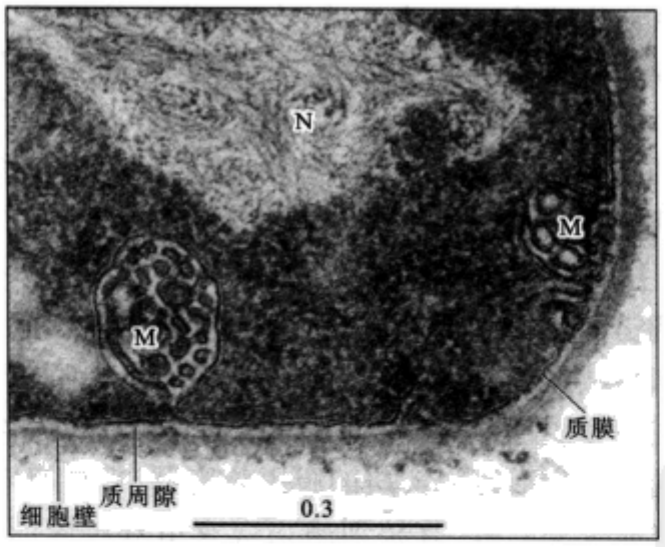


图 2－4　枯草芽孢杆菌细胞电镜图(自 Golecki J R)
示间体(M)和拟核(N)

（二）真核细胞

真核细胞最主要的特点是，细胞内由膜间隔成许多功能区。最明显的是细胞含有由膜围成的细胞核，另外还有由膜围成的细胞器，如线粒体、叶绿体、内质网、高尔基体及溶酶体等(图 2－5)。其中核膜、内质网、高尔基体及溶酶体等在结构上形成一个连续的体系，称为内膜系统。内膜系统将细胞质分隔成一些区间，即所谓的分区化(compartmentalization)。分区化是细胞向高等进化的特征，它使细胞的代谢活动比原核细胞大为提高。线粒体和叶绿体则承担了一些特殊功能，例如，氧化磷酸化作用主要集中在线粒体中进行，植物细胞的光合作用则集中在叶绿体中进行。

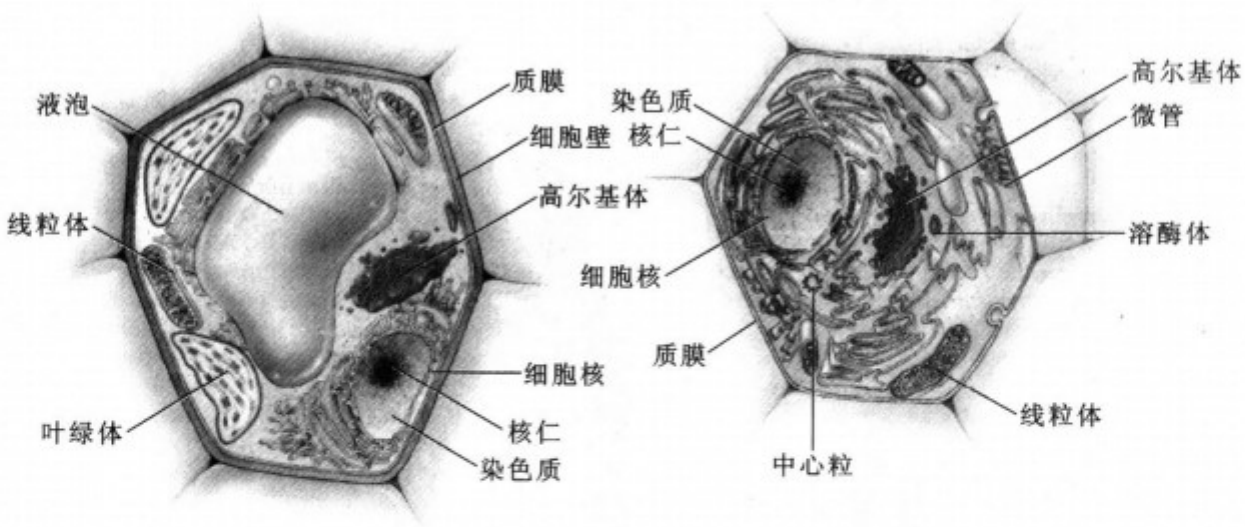


图 2-5　动物细胞与植物细胞结构比较模式图(Solomon E P et al,2003)

真核细胞的主要结构如下(图 2-1)。

1. 质膜

细胞表面的一层膜,为一层单位膜,特称为质膜(plasmolemma,plasma membrane)。曾称为细胞膜(cell membrane)。

2. 细胞核

细胞中由膜围成的主要细胞器是细胞核(nucleus)。核表面是由双层膜构成的核被膜(nuclear envelope),核内包含有由 DNA 和蛋白质构成的染色体(chromosome)。间期染色体结构比较松展,称为染色质(chromatin);而在有丝分裂过程中染色体变为凝缩状态,呈线状,故将其称为染色体。染色体的数目因物种而异,但与进化水平无比例关系。有的可多达数百个,如蕨类植物 *Ophioglossum reticulum* 多倍体染色体数竟达 1 260 个;有的只有两个,如担子菌(*Tolyposporium chrisiensenii*)。体细胞为二倍体($2n$),染色体成对存在,各物种一般都具有一定的染色体数。核内尚含有 1 至数个小球形结构,称为核仁(nucleolus)。

3. 细胞质

存在于质膜与核被膜之间的原生质称为细胞质,各种细胞器均存在于细胞质中。除膜围细胞器外,细胞质的其余部分称为细胞质溶质或胞质溶胶。过去曾把细胞质除了细胞器外的无定形成分称为细胞质基质(cytoplasmic matrix)。细胞质中主要的细胞器有如下几种:

(1) 内质网。由膜围成的隧道系统。实际上是一个连续的膜囊和膜管网,可分为糙面内质网(rough endoplasmic reticulum,RER)和光面内质网(smooth endoplasmic reticulum,SER)两大部分。

(2) 高尔基体。由成摞的扁囊和小泡组成,与细胞的分泌活动和溶酶体的形成有关。

(3) 溶酶体。动物细胞中含有多种酸性水解酶的膜围细胞器,行细胞内消化作用。

(4) 线粒体。除了一些厌氧原生动物外,真核细胞均含有由双层膜围成的与能量代谢有关的线粒体。线粒体的主要作用是合成 ATP。线粒体中有环状的线粒体 DNA(mtDNA),mtDNA 含有为线粒体自身部分蛋白质编码的基因,故线粒体为半自主性细胞器。

(5) 叶绿体。植物细胞中与光合作用有关的双层膜小体,称为叶绿体(chloroplast)。其主要本领是将光能转化为化学能,它和线粒体均称为能量转化细胞器。

(6) 细胞骨架。为细胞中纤维状的结构,包括微管、微丝和中间丝。细胞骨架与细胞各种运动有关,也有保持细胞形态结构的功能。

(7) 中心粒。是动物细胞中由 9+3 微管组成的筒状结构,成熟的中心粒一般成对存在。中心粒加中心粒周物质称为中心体。

(8) 微体。细胞质中含有多种氧化酶(如过氧化物酶和尿酸氧化酶)的由一层单位膜围成的小泡状结

构，与分解过氧化氢和乙醛酸循环有关。

（9）内体。质膜内陷形成的内吞泡，与内吞物质的消化有关。

以上所介绍的仅仅是细胞的基本结构，由于各种细胞所执行的功能不同，不同的细胞还具有特有的结构，在此不一一列举，将在以后各章中予以介绍。

第三节　非细胞性的细胞感染体

一、病毒

从结构和属性来看，病毒（virus）不是细胞，不属本书的讨论范围。然而病毒的某些属性与细胞又有一定的共同性，例如具有共同的遗传基础，研究病毒活动可获得一些有价值的资料，有助于对细胞活动机制的理解。由于病毒是寄生性感染物，宿主是细胞，因此在生物进化过程中，病毒的出现很可能要晚于细胞。恰因为病毒的活动与细胞有着密切的关系，故在对细胞进行全面介绍之前有必要先对病毒做一概括的介绍。

（一）病毒的形态和结构

病毒在结构上比原核细胞和真核细胞都要简单得多，是由核酸（DNA 或 RNA）芯和蛋白质外壳所构成。病毒专营细胞内寄生生活，它们缺少进行自主代谢的完整机构，单独存在时不能繁殖。由于病毒在细胞外环境中存在时没有生命活动，因此病毒不是生命体，只能算是生物大分子的复合物，或“半生命”。根据寄生的宿主不同，病毒可分为动物病毒、植物病毒和细菌病毒（即噬菌体）三类。

病毒的大小差别很大，大都比细菌要小，一般在 10 ~ 30 nm 之间。单个成熟的病毒称为病毒粒子（virion），其形状多种多样（图 2 - 6）。组成病毒的核酸有的为 DNA，有的为 RNA，但是没有一种病毒含两种核酸。病毒遗传信息的编码规则与细胞的一致。根据病毒所含的核酸的性质和状态不同，可将病毒分为 6 类：

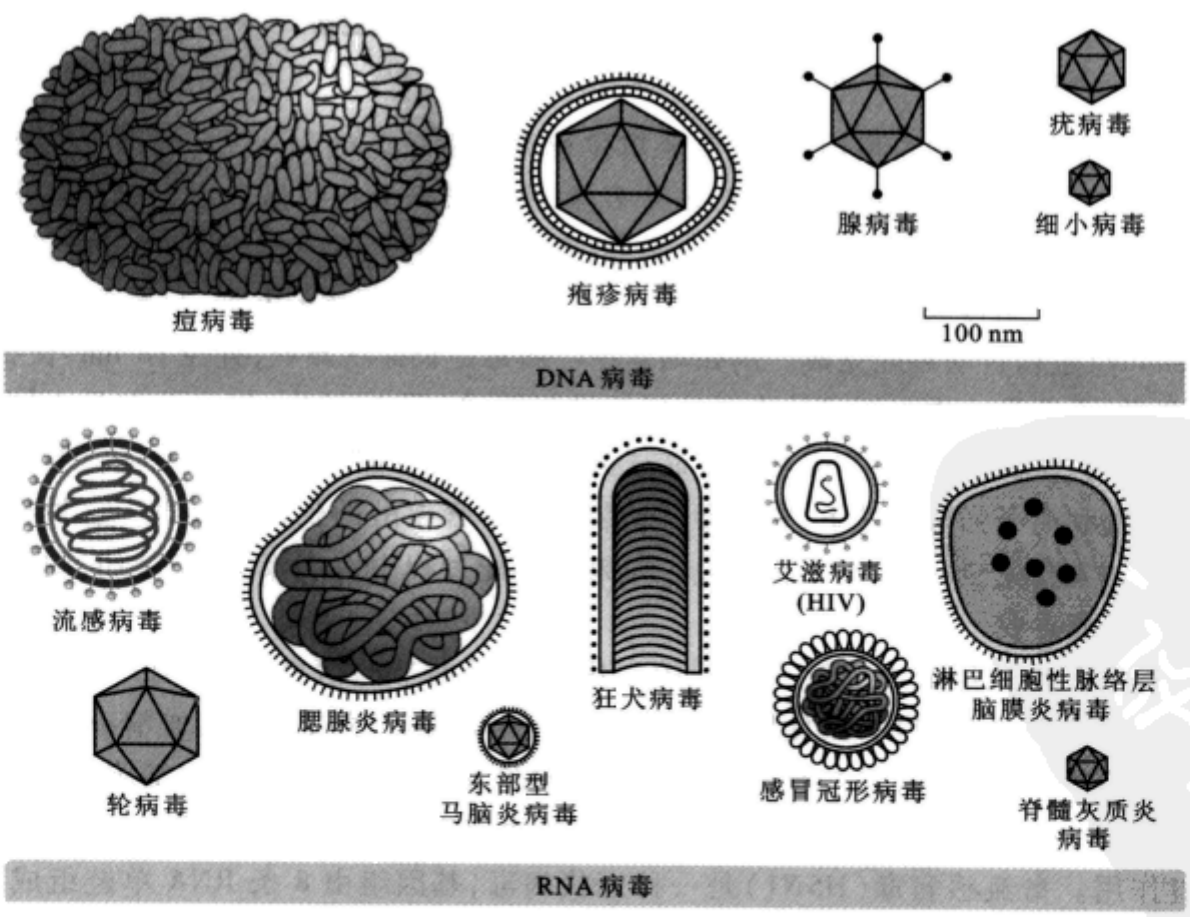


图 2 - 6　某些 DNA 和 RNA 病毒的结构模式图（Alberts B et al，2002）

各种病毒的大小和形状差别很大

① 双链 ± DNA→ + mRNA→蛋白质。

② 单链 + DNA→ ± DNA→ + RNA→蛋白质。

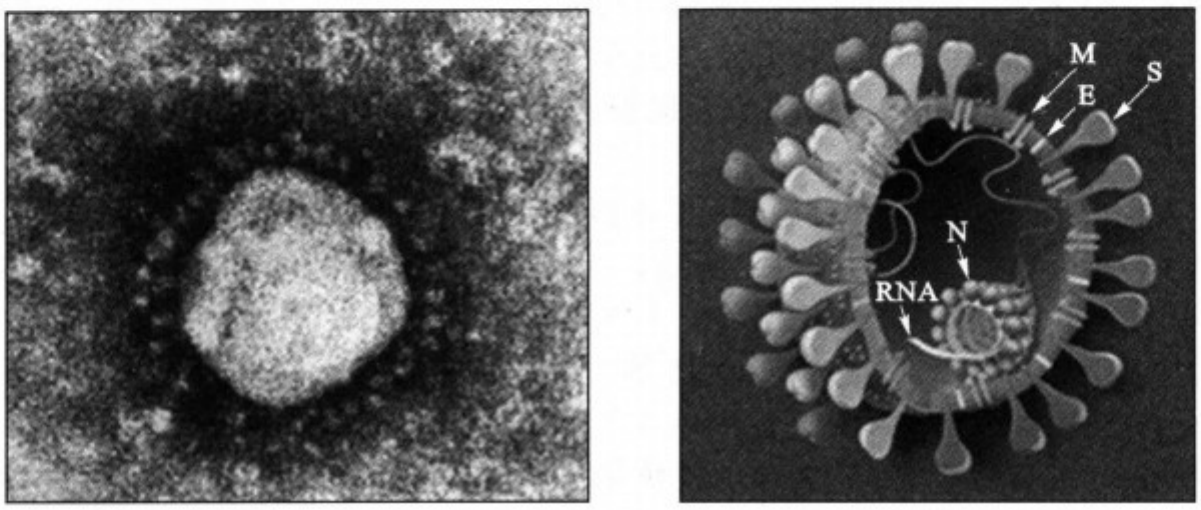
③ 双链 ± RNA→ + mRNA→蛋白质。

④ 单链 + RNA→ - RNA→ + RNA→蛋白质。

⑤ 单链 - RNA→ + RNA→蛋白质。

⑥ 单链 + RNA→ - DNA→ ± DNA→ + mRNA→蛋白质。

天花病毒、多瘤病毒和 T - 偶数噬菌体都含有双链 DNA。烟草花叶病毒、流感病毒、脊髓灰白质炎病毒和 SARS 病毒(图 2 - 7)等是单链 RNA 病毒。各种病毒所含的遗传信息量是不同的,少的只含有 3 种基因,而多的则可达 300 个不同的基因。病毒的基因越少,则对宿主基因表达产物的依赖越多。但是不管病毒基因组的大小如何,病毒都依赖宿主细胞提供组建新病毒的物质。



A　　B

图 2 - 7　冠状病毒和 SARS 病毒结构模式图

A. 冠状病毒电镜图像　B. SARS 病毒结构模式图,E、M、N、S 为构成病毒粒子的几种蛋白质

病毒衣壳由许多蛋白质亚单位所组成,这些亚单位称为壳微粒(capsomer)。病毒衣壳有保护病毒芯子不受核酸酶消化的作用。各种病毒的衣壳外形多种多样,决定衣壳形状的信息由亚单位自身所携带。亚单位蛋白质分子以一定的部位同相邻的蛋白质分子亲和,有秩序地组织到一起,形成了一定的排列方式,也就是说亚单位蛋白质的分子结构决定了衣壳的外形。病毒的形成不需要酶的参加,只要条件具备,便可通过自我装配(self assembly)过程自动装配完成。例如烟草花叶病毒是长棒状颗粒,直径 18 nm,长 300 nm,内含有长的 RNA 螺旋分子,衣壳是由许多棒状的壳微粒螺旋排列而成(图 2 - 8)。壳微粒都是由同一种蛋白质形成。病毒粒子经温和方法处理,可使衣壳与病毒芯子分离,衣壳会分散成 2 000 余个壳微粒。如果将这些壳微粒置于适当的温度和离子强度条件下,它们会自动装配成不含核酸的长棒状衣壳。这种在试管中装配成的衣壳与完整病毒的衣壳完全一样,但无感染力。如果在装配过程中有病毒 RNA 参加,则可装配成具有感染力的完整的长棒状病毒粒子。

由同一种蛋白质亚单位组成衣壳可最经济的利用病毒所携带的信息,只需有一个基因编码就够了。有此病毒的衣壳由几种蛋白质组成,因此同一衣壳中不同的壳微粒对同一种抗血清有不同的反应。有些病毒的衣壳外面尚有一层被膜,这层被膜是病毒粒子脱离细胞时,包被上的宿主细胞的质膜,被膜中含有病毒融合蛋白(viral fusion protein),如流感病毒的被膜即含有融合蛋白。病毒融合蛋白在病毒进入宿主细胞时起着关键作用。禽流感病毒(H5N1)是一种冠状病毒,基因组由 8 条 RNA 单链组成。病毒被膜中含有血凝素蛋白(H 蛋白)和神经氨酸酶(N 蛋白),这两种蛋白质是感染宿主细胞的关键性蛋白质(图 2 - 9)。有的病毒衣壳呈多角形,最常见的多角形是二十面体,如腺病毒的衣壳即是二十面体。二十

面体具有 20 个面,30 条边,每一个面即是一个由壳微粒规则排列而成的等边三角形。腺病毒的衣壳含有 252 个壳微粒。体积越大的二十面体病毒,所含壳微粒的数量越多,但它们排列的几何构型都是一样的。有的病毒除衣壳外,还有其他装置,如 T - 细菌病毒类还有柄、基板(basal plate)和微丝几个部分(图 2 - 10)。

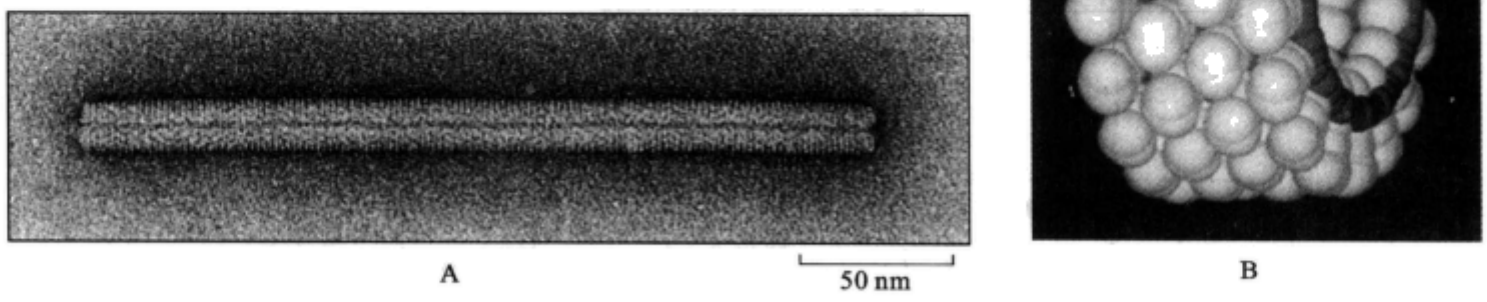


图 2 - 8　烟草花叶病毒粒子的结构

A. 烟草花叶病毒的外形　B. 结构放大示意图,螺旋线示 RNA 分子

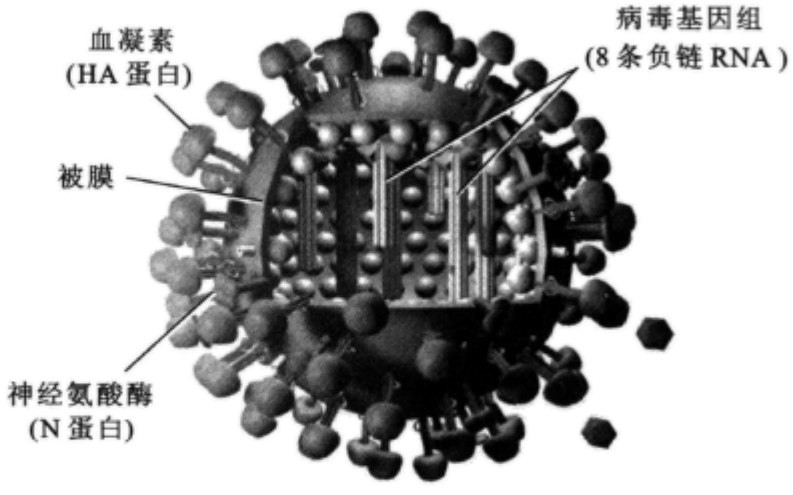


图 2 - 9　禽流感病毒粒子结构示意图

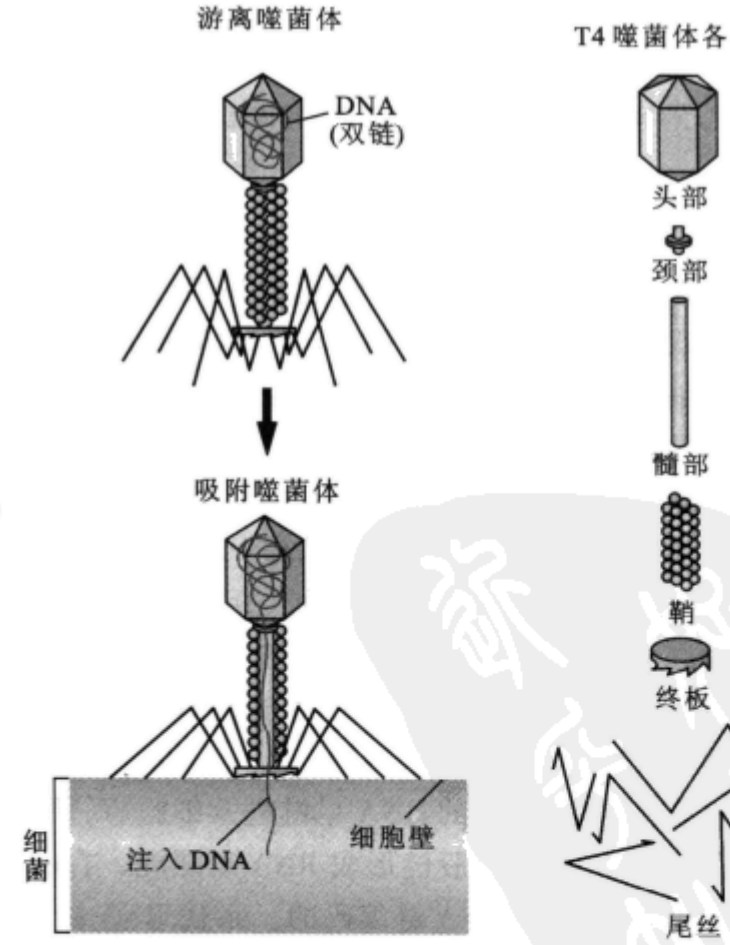


图 2 - 10　T4 噬菌体感染细胞和结构示意图

病毒只有在侵入细胞以后才表现出生命现象。病毒的生活周期可分为两个阶段:一个是细胞外阶段,以成熟的病毒粒子形式存在;另一个是细胞内阶段,即感染阶段,在此阶段中进行复制和繁殖。感染阶段开始时,病毒的遗传物质由衣壳中释放出来,注入宿主细胞中,然后在病毒核酸信息的指导控制下,形成新的病毒粒子(图 2 - 11)

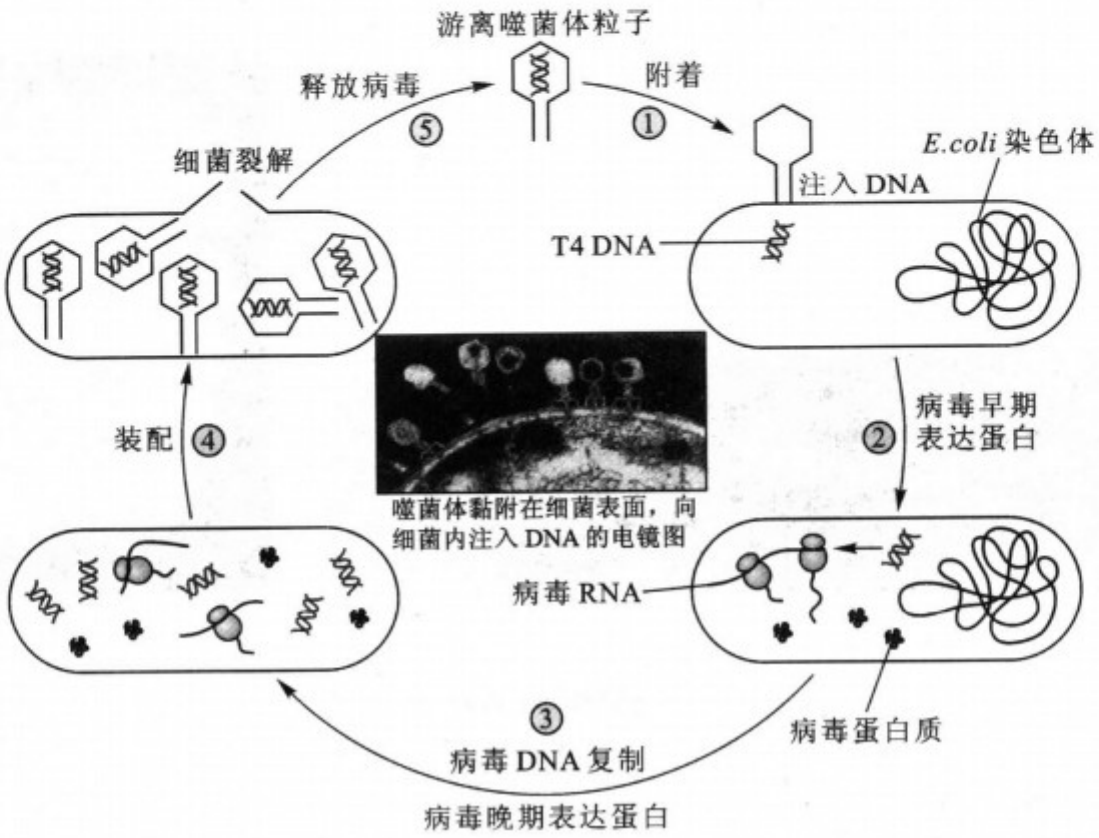


图 2 - 11　噬菌体的活动周期

噬菌体感染细菌后,利用宿主组件复制和装配自身。图中央为噬菌体附着细菌和向细胞内注入 DNA 的照片

(二) 病毒在细胞内的活动

病毒核酸一旦进入细胞,就要控制宿主细胞的代谢机构,使宿主细胞的代谢按照病毒繁殖的需要进行。由于病毒粒子中所含核酸种类不同,故在其进入宿主细胞后的活动方式不完全一样。

含有双螺旋 DNA 分子的病毒,其 DNA 分子进入宿主细胞后,在宿主所含酶的催化下进行复制。同样也是在宿主细胞中的 RNA 聚合酶的催化下,以病毒 DNA 分子的一股链为模板,合成 + RNA。所谓 + RNA 即是指与指导合成的蛋白质在序列上完全一致的 mRNA。病毒即是依赖宿主细胞的这种蛋白质合成机构,合成了病毒外壳的专一性蛋白质。衣壳蛋白通过范德华力或氢键连接到核酸芯子上。

含有单链 DNA 的病毒(如噬菌体),其 DNA 单链进入宿主细胞后,首先合成与此 DNA 单链互补的新 DNA 单链,前者为 + DNA 链,后者为 - DNA 链。二者互补结合后形成 DNA 双螺旋。然后通过滚环式复制方式合成许多 DNA 双螺旋环。两股链中负链的作用是指导合成 + DNA 链。 + DNA 链则用于合成病毒专一的 + RNA 链,即 mRNA 链,为衣壳蛋白质编码。最后, + DNA 链作为病毒芯子被衣壳蛋白包围,从而装配成新的病毒粒子。

一些单链 RNA 病毒的 RNA 单链进入细胞后,便在 RNA 复制酶(合成酶)的催化下,以亲代 RNA 链为模板,合成新的 RNA 链,两股链形成 RNA 双螺旋。有的病毒,如脊髓灰质炎病毒和各种 RNA 噬菌体,所需的 RNA 复制酶是由亲代 RNA 链编码的。亲代 RNA 链一旦进入宿主细胞,即附着到宿主细胞的核糖体上,起 mRNA 的作用,指导合成 RNA 复制酶。RNA 复制酶以一条 RNA 单链为模板催化合成互补链,并形成 RNA 双螺旋。RNA 双螺旋形成后,其负链即作为合成新链的模板。有些新链作为合成蛋白质的模板,有些则成为形成子代病毒粒子的芯子。有的 RNA 病毒(如口腔类疱疹病毒)所需的 RNA 复制酶由病毒粒子本身携

带，这些复制酶是在病毒繁殖的前一周期中合成，进入病毒粒子。

动物细胞的 RNA 肿瘤病毒粒子含有反转录酶（reverse transcriptase），也称 RNA 依赖 DNA 聚合酶（RNA - dependent DNA polymerase），这种酶是 1970 年由 Baltimore 在单链 RNA 病毒中发现的。反转录酶能以病毒 RNA 为模板，催化合成互补的 DNA 链，并形成 RNA - DNA 杂交双螺旋。然后在同一种酶的作用下，形成由两股 DNA 链组成的 DNA 双螺旋。此线性病毒 DNA 分子的两端可被一种病毒编码的整合酶（integrase）所识别，从而将病毒 DNA 分子插入到宿主细胞染色体的任何部位。插入的病毒 DNA 则利用宿主细胞的 RNA 聚合酶进行转录，产生大量的病毒 RNA 分子，这些 RNA 分子与原来感染的病毒基因组完全一致。最后，RNA 分子翻译产生病毒衣壳、被膜和反转录酶等蛋白质，这些组件和病毒 RNA 一起装配成具有衣壳的病毒粒子，当病毒粒子从细胞表面出芽脱出时，包被上一层质膜（被膜，envelope），成为完整的病毒粒子（图 2 - 12）。

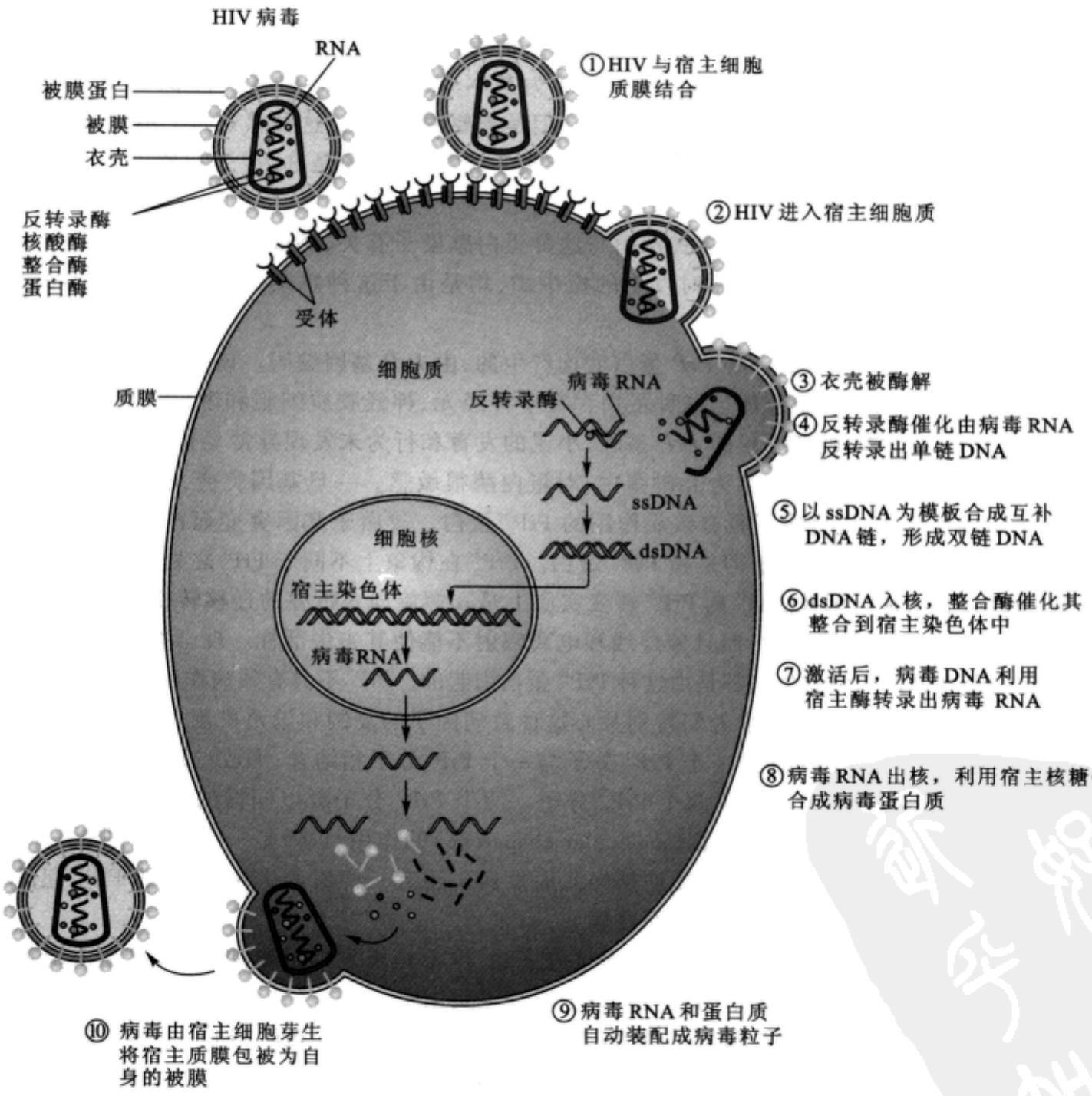


图 2 - 12　反转录病毒（HIV，艾滋病病毒）的活动周期（Solomon E P et al，2000）

反转录病毒中含有反转录酶等几种酶，当病毒 RNA 进入细胞后，反转录出 DNA，使病毒基因得以表达，并装配成大量病毒粒子

二、类病毒

有一类感染物在结构上比病毒还要简单，只由核酸构成，没有蛋白质衣壳。由于它们具有感染作用，类似于病毒，故称为类病毒(viroid)。类病毒仅为一裸露的 RNA 分子。类病毒大都为植物病毒，后发现动物中也有。它们不能像病毒那样感染细胞，只有当植物细胞受到损伤，失去膜屏障时，它们才能在供体植株与受体植株间传染。例如，马铃薯锤管类病毒仅由一个含 359 个核苷酸的单链环状 RNA 分子组成，链内有一些互补序列。分子长 40 ~ 50 nm，只能为 70 ~ 80 个氨基酸编码，不能制造衣壳蛋白质。

三、蛋白感染因子

1982 年 S. B. Prusiner 在患羊瘙痒病的羊体内发现一种蛋白质因子，证明是羊搔痒病的致病因子，他将其命名为 prion(pr 是 protein 之意；i 代表 infectious；on 为基本单位)。在国内有人将 prion 译为“朊病毒”。Prusiner 因此项重大发现而于 1997 年获得诺贝尔奖。但是需要说明的是，这种感染因子不含核酸，在复制方式和传染途径上完全不同于传统概念上的病毒，不应归类于病毒，因此还是称为“蛋白感染子”为宜，以示与病毒的本质差别。

现在发现，哺乳动物，包括人类中有多种疾病与这种蛋白感染子有关，例如人的克 - 雅氏病(Creutzfeldt-Jacob disease，CJD)，以及近来世界各地不时发生的疯牛病，均是由于这种感染物引起的脑组织海绵状病变造成的，因此引起了医学界的密切关注。

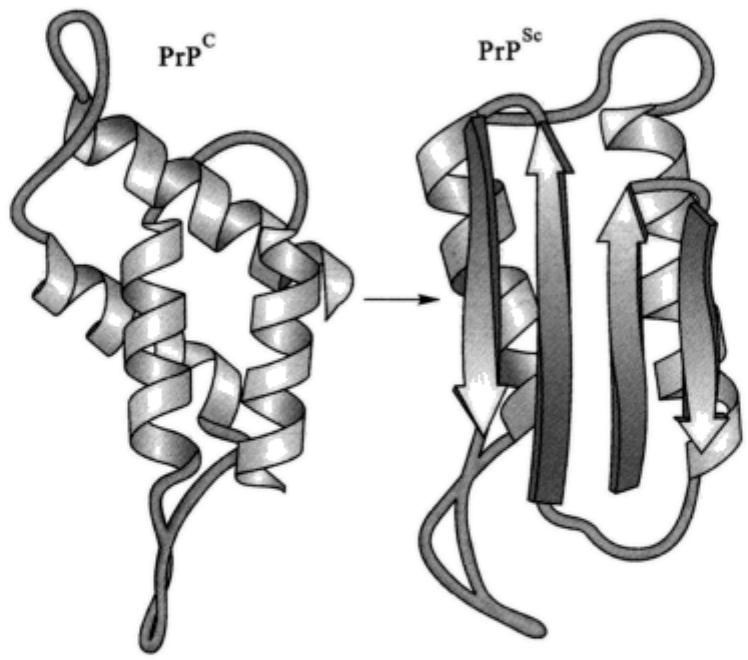
蛋白感染子是由神经组织中的一种 *PrP* 蛋白变构产生的，由 *PrP* 基因编码。该基因在人体中位于第 20 号染色体，在小鼠中位于第 2 号染色体。这种蛋白存在于神经元、神经胶质细胞和淋巴细胞表面上，是一种膜糖蛋白。其作用尚未查清，破坏小鼠的 *PrP* 基因，小鼠的发育和行为未发现异常变化。*PrP* 基因正常的表达产物并无致病作用，这种正常蛋白称为 PrP^{C} 蛋白，对蛋白酶很敏感。一旦基因突变，有一个氨基酸发生改变，PrP^{C} 蛋白发生构象变化，就变成了具有致病作用的 PrP^{Sc} 蛋白。故由于基因突变而产生 PrP^{Sc} 引起的疾病是可遗传的。我们所说的蛋白感染子即是指 PrP^{Sc} 蛋白。PrP^{Sc} 在构象上不同于 PrP^{C} 之处在于，前者的肽链中 α 螺旋减少，而 β 折叠增加。因此，PrP^{C} 向 PrP^{Sc} 转变实质上是 α 螺旋向 β 折叠的迁移转变。PrP^{Sc} 蛋白对蛋白水解酶具有很强的抗性和高热稳定性，而且紫外线和电离辐射不能使其丧失活性。现已查明，羊搔痒病、疯牛病、人的纹状体脊髓变性病和脑软化病都是由这种 PrP^{Sc} 蛋白引起的。PrP^{C} 不具有致病作用，不宜称为 prion。

由于蛋白感染子不含核酸，因而学者们特别关心这种致病因子的复制和繁殖机制。研究表明，蛋白质感染子本身不能复制，其增殖方式是通过一个 PrP^{Sc} 分子与一个 PrP^{C} 分子相结合，形成二聚体，前者诱使后者转变成 PrP^{Sc}，于是一个 PrP^{Sc} 分子就变成了两个 PrP^{Sc} 分子。两个 PrP^{Sc} 分子再以同样的方式变为四个，如此倍增不已。在此过程中 PrP^{Sc} 起类似分子伴侣(molecular chaperone)的作用，也像是一个模板(图 2 - 13)。

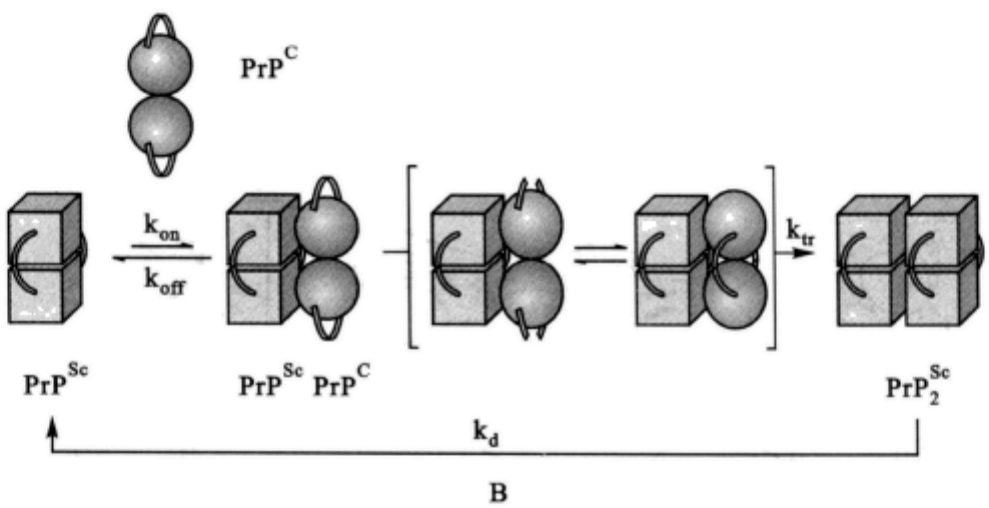
当 PrP^{Sc} 分子积累到一定浓度时，就会损伤神经元而发病。还有一种假说认为，致病的 PrP^{Sc} 起晶种的作用，它在形成结晶时，使 PrP^{C} 转变为 PrP^{Sc}，从而致病。

由此可见，蛋白感染子的增殖既不是由于基因过分表达，也不是因翻译量增加，而仅仅是由于正常分子的构象发生转变造成的。这种构象异常的蛋白质分子成为致病因子。

Mallucci. G(2003)的研究表明，敲除小鼠的 *PrP* 基因，从而不表达 PrP^{C} 蛋白。这种基因敲除小鼠($PrnP^{0/0}$)受蛋白感染子感染后，不发生中枢神经病变。这说明，脑组织海绵状病变，不是由 PrP^{Sc} 直接引起的。分析起来，疾病很可能是由在 $PrP^{C} \rightarrow PrP^{Sc}$ 转变过程中产生的毒性中间产物(toxic intermediate)引起的。因此，在临床上采取攻击 PrP^{C} 的治疗手段，获得了抑制 prion 病的疗效。关于蛋白感染子的致病机制还有待于进一步研究。



A



B

图 2－13　蛋白感染子（PrP^{Sc}）的复制机制模式图（Tompa P et al,2002）

A. 蛋白感染子分子由 PrP^{C} 变为 PrP^{Sc} 的构型变化　B. PrP^{Sc} 复制机制示意图。复制过程中，首先是与 PrP^{C} 发生异二聚化，诱导 PrP^{C} 转变成 PrP^{Sc}。PrP^{C} 二体与 PrP^{Sc} 二体配对后发生了两个重要变化：① 由 α 螺旋构象转变为 β 折叠。② 二硫键重新排列。PrP^{Sc} 构象要比 PrP^{C} 构象更加稳定。新形成的 PrP^{Sc} 扩散离去，成了淀粉状蛋白的新种源

第四节　细胞的形状和大小

各类细胞尽管都具有一些共同的属性，但是不同的细胞由于结构、功能和所处的环境不同，在形态上便产生了千差万别的变化，有圆形、椭圆形、柱形、方形、多角形、扁形及梭形，甚至不定形。

单细胞生物往往是单个细胞独立生活，即便是成群体存在，细胞间的关系也不密切，所以每种单细胞生物其细胞往往有自己特有的形状。如细菌细胞，有呈棒状的杆菌，也有球形的球菌，以及弯曲形的弧菌、螺旋体等。单细胞动物或植物的细胞形状就要更复杂一些，如草履虫像鞋底状，眼虫呈梭形且带有长鞭毛，而游捕虫和钟形虫则呈袋状（图 2－14）。

高等生物是多细胞有机体，其细胞大都构成了组织。体内各种细胞发生结构和功能上的分化，而细胞的形状往往和细胞执行的功能及存在的位置有一定的关系。如动物体内具有收缩功能的肌肉细胞呈长条形或长梭形；红细胞为圆盘状，有利于 O_2 和 CO_2 的气体交换。高等植物细胞的形状也因所承担的功能不同而有

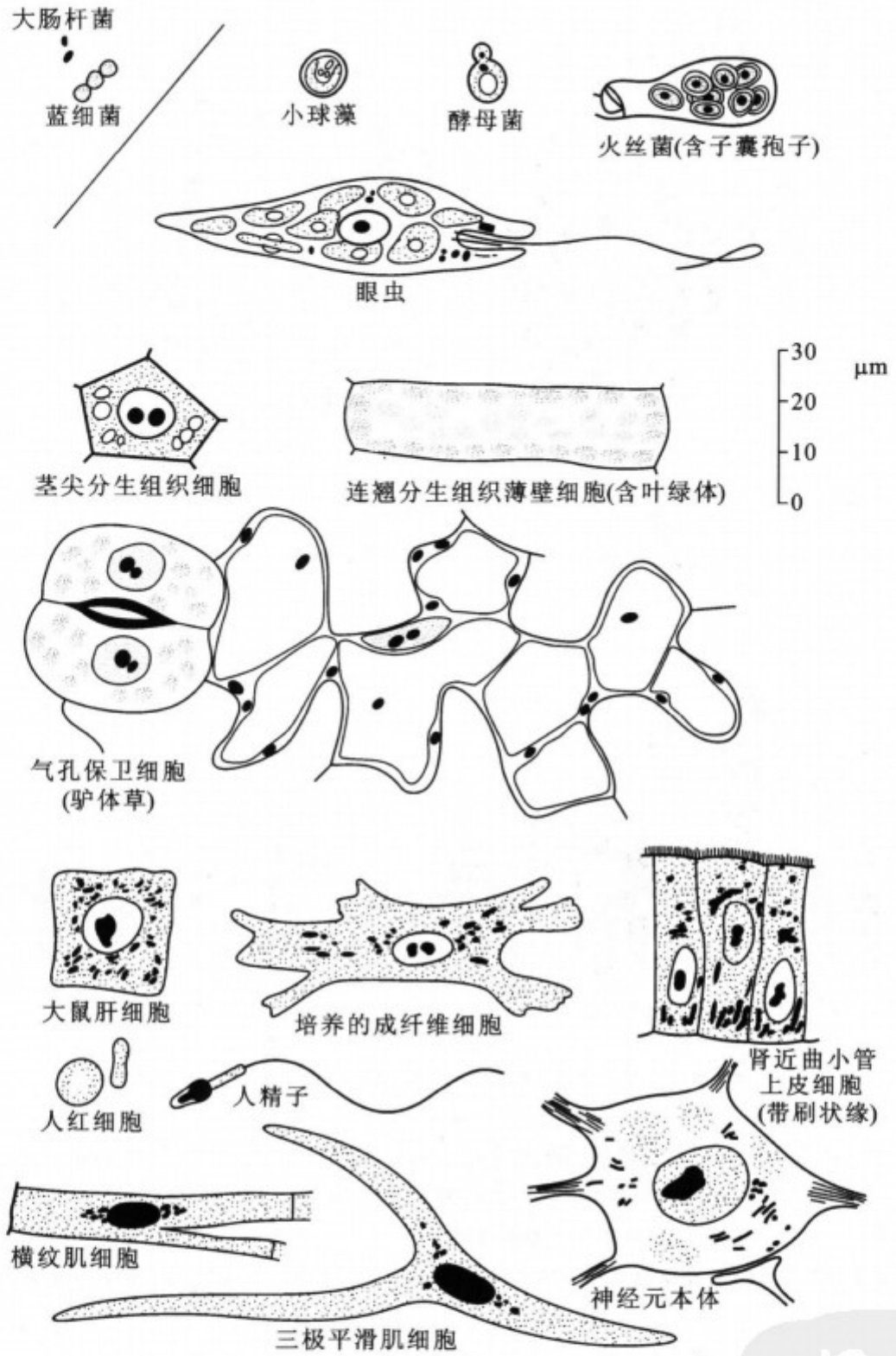


图 2-14 几种原核细胞和真核细胞的形状和大小的模式图(自 Lehrbuch E)

很大的差别。例如,植物茎部起支持和输导作用的细胞常成条形;而叶表皮的保卫细胞则成半月形,两个细胞围成一个气孔,以利于呼吸和蒸腾。由此可见,形态结构与功能的统一是生物体细胞的一个重要特征。此处我们所描述的细胞形状是指活细胞在体内时的形态,在体内环境中细胞间建立了相互协同关系,单个细胞当然要与所处的环境相适应。一旦细胞离开了有机体分散存在时,形状就要发生很大的变化。例如,平滑肌细胞在体内成梭形,而在离体培养时则可成多角形。

生物体各种细胞的体积大小差别很大,大的如鸵鸟蛋的卵黄,直径可达 5 cm。最小的支原体直径只有 0.1 μm。一般说来,真核细胞的体积要大于原核细胞,高等动物的卵细胞要大于体细胞。但卵细胞是一种特殊类型的细胞,它含有许多供胚胎发育使用的营养物质——卵黄,从而使细胞的体积增大了许多倍。大多数动植物细胞的直径一般在 20 ~ 30 μm 之间。多细胞生物,细胞的大小与生物个体的体积无关。细胞体积

的最小极限取决于维持细胞独立生活所需的最基本的成分需占的体积。据推算,支原体的体积接近于容纳必需成分的极限。有的支原体所含的核酸仅够指导合成400余种不同的蛋白质,包括所必需的酶和结构蛋白。细胞要进行生命活动,体积也不能过大,表面积与细胞的体积之比要适合,比值太小则不利于同外界进行物质交换。表2-3列出了几种细胞的大小。

表2-3 几种细胞的大小

细胞名称	人卵	变形虫	海胆卵	人肝细胞	人红细胞	伤寒菌	流感菌	肺炎球菌
直径/μm	120	100	70	20	7	2.4×0.5	0.5×0.2	0.2×0.1

提 要

细胞是构成生物体最基本的结构和功能单位。它是由膜围成的能进行独立繁殖的最小原生质团。构成细胞最基本的要素是:① 基因组。② 质膜。③ 完整的代谢机构。这三项要素缺一不可。支原体是具备这三项要素的最小细胞。病毒由于缺少完整的代谢结构,有的甚至无膜包围,故不属细胞。

生物界中的细胞可分为真核细胞和原核细胞两类。原核细胞最主要的结构特点是缺少由膜包围的核,其遗传物质存在的区域称为拟核,拟核与细胞质之间无明确的分界。此外,在染色体、细胞分裂方式、营养方式、细胞质结构和鞭毛结构诸方面,原核细胞与真核细胞都有明显的差别。原核细胞要比真核细胞结构简单,没有内膜系统和细胞骨架。由原核细胞构成的生物称为原核生物。在生物分类中,原核生物被列为原核生物界,它包括的门类很少,只有细菌和蓝细菌两类。生物界中除原核生物外,其他均为真核生物。真核生物分为植物界和动物界。植物细胞的特征是含有叶绿体和具有细胞壁。真核细胞内部由核被膜把细胞分隔成细胞核和细胞质两大部分。真核细胞的内膜系统把细胞内部分隔成若干区域,分区化是细胞进化的标志。细胞核中含有染色体,染色体是遗传物质的载体,染色体的数目、形态和带型具有物种的特征。一个细胞中的染色体,按大小、形状和带型排列而成的序列图像称为核型(karyotype)或染色体组型。

病毒不是细胞,但它的活动周期与细胞有着密切的关系。病毒不能独立繁殖,它只有进入细胞后,依赖细胞的结构来制造装配自身所需要的构件成分。病毒和细胞都使用共同的遗传密码。病毒有DNA病毒和RNA病毒之分。病毒又可按照所寄生的宿主不同,而分为动物病毒、植物病毒和细菌病毒(噬菌体)。

在植物中有的感染物只是小的RNA,无外壳,但却具有病毒的活动规律,这类感染物称为类病毒。

近几年来发现的蛋白感染因子,无论在化学性质上,还是活动规律上均不同于病毒和类病毒。蛋白感染因子不含核酸,也无一定的形态结构,它不应属于病毒。

本书对病毒和类病毒做适当的介绍,有助于理解细胞的某些生理和遗传机制。病毒也是分子生物学和遗传工程研究中的有用材料。

复习思考题

1. 解释下列名词:细胞 细胞质 原生质 原生质体 细胞器 细胞质基质(胞质溶胶) 病毒 类病毒 蛋白质感染因子
2. 说明原核细胞与真核细胞的主要差别。
3. 分析生命、生命活动、生物、有机体和细胞几个概念的相互关系。
4. 对细胞的下列几个定义进行分析比较:

① 一切生物的结构和功能的基本单位。

② 有膜包围的能独立进行繁殖的最小原生质团。

③ 生命活动的基本单位。

5. 为什么说病毒不是细胞?蛋白感染因子是病毒吗?
6. 酶是细胞中的主要催化剂,与无机催化剂相比它有哪些优越性?

7. 细胞活动自我调控的物质基础是什么?

8. 各类生物大分子各有何主要属性,这些属性在分子构成细胞中各起何作用?

9. 如何理解 E. B. Wilson 所说的"一切生物学问题的答案最终要到细胞中去寻找"?

10. 何谓蛋白质组学,如何评价它的发展前景?

主要参考文献

贲昆龙,张永振. 1998. 关于 Prion 汉译名的建议. 生命的化学,18(2):51.

韩贻仁,杨晓梅. 1999. Prion 是病毒吗? 兼谈 ribozyme 的中文定名问题. 生物化学与生物物理进展,26(6):616 - 617.

胡志远,贺福初. 1999. 蛋白质组研究进展. 生物化学与生物物理进展,26(3):202 - 205.

胡红雨,许根俊. 1999. 蛋白质的结构转换. 生物化学与生物物理进展,26(1):9 - 12.

李伯良. 1998. 功能蛋白质组学. 生命的化学,18(6):1 - 4.

张树政. 1999. 糖生物学:生命科学中的前沿. 生命的化学,19(3):103 - 106.

朱国萍,徐冲. 1998. 朊病毒蛋白的分子生物学研究进展. 生命的化学,18(4):6 - 8.

Alberts B et al. 2002. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York & London: Garland Publishing, Inc.

Alberts B et al. 2004. Essential Cell Biology, An Introduction to the Molecular Biology of the Cell. 2nd ed. New York & London: Garland Publishing Inc.

Alberts B. 1999. The cell as a collection of protein machines: preparing the next generation of molecular biologists. Cell, 92(3): 291 - 294.

Avers C J. 1986. Molecular Cell Biology. Boston: Addison - Wesley Publishing Company.

Collinge J et al. 1994. The prion principally of a post - translationally modified form of a host - encoded glycoprotein (PrP^C), designated PrP^{Sc}. Nature, 370(6487): 295 - 297.

Griffiths A J F et al. 2000. An introduction to genetic analysis. 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company.

Kocisko D A et al. 1994. Cell - free formation of protease resistant prion protein. Nature, 370 (6489): 471 - 474.

Koegl M, Schlenker S, Mayer T U et al. 1999. A novel ubiquitination factor, E_4, is involved in multiubi - quitin chain assembly. Cell, 96(5): 635 - 644.

Nelson D L Cox M M. 2000. Lehninger principles of biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers.

Precott D M. 1988. Cells. Boston: Jones and Bartlett Publishers.

Viseshakul N et al. 2004. The genome sequence analysis of H5N1 avian influenza - a virus isolated from the outbreak among poultry populations in Thailand. Virology, 328(2): 169 - 176.

Wolpert L. 1998. Principles of development. London & New York: Current Biology Ltd & Oxford University Press.

Wylie C. 1999. Germ Cells. Cell, 96(2): 166 - 174.

Zhang L, Zhou W, Velculescu V E et al. 1997. Gene expression profiles in normal and cancer cells. Science, 276 (5316): 1268 - 1272.

Whittaker, R. H., 1969. *New concepts of the kingdoms of organisms*. Science, 163: 150 - 160

Dodson, E. O., 1971. The kingdoms of organisms. Systematic Zoology, 20: 265 - 281

(韩贻仁)

第三章　细胞的化学组成

我们说细胞是生命的基本结构单位，然而细胞却是由无生命的化学物质构成的。细胞内的代谢和各种复杂的生理活动均遵守化学和物理规律。细胞与无生命物体最关键的区别是，它能利用外在的能量建设自身和维持自身的各种活动。在绪论中我们所提到的细胞具有“自我复制，自我装配，自我调节”特征，无不是以化学反应为基础的。因此，本章内容所介绍的细胞化学组成应与细胞的结构和生命活动密切联系起来。

第一节　细胞的主要化学成分

组成细胞的化学物质可分为两大类：无机物和有机物。无机物包括水和无机盐。有机物包括有机小分子和大分子。大分子主要为核酸、蛋白质和糖。种类繁多的无机物和有机物组成了原生质。

一、水是细胞中最基本的物质

水在细胞中含量最多（75% ~80%），而且由于它具有一些特有的物理化学属性，使其在生命起源和形成细胞有序结构方面起着关键的作用。可以这样说，如果地球上没有水，也就不会有细胞的产生，也就不会有生命。

水在细胞中以两种方式存在：一种是游离水，约占细胞总水量的95%；另一种是结合水，通过氢键或其他键同蛋白质结合，此种水占4% ~5%。水在细胞中的主要作用是，溶解无机物，调节温度，参加酶反应，参与物质代谢和形成细胞有序结构。水之所以具有许多重要功能是和水的特有属性分不开的。

1. 水分子是偶极子

水分子中的2条共价键高度极化，电荷分布是不对称的，一侧显正电性，另一侧显负电性，从而表现出电极性，是一个典型的偶极子（图3-1）。正由于水分子具有这一特性，它既可以同蛋白质中的正电荷结合，也可以同负电荷结合。蛋白质中每一个氨基酸平均可结合2.6个水分子。

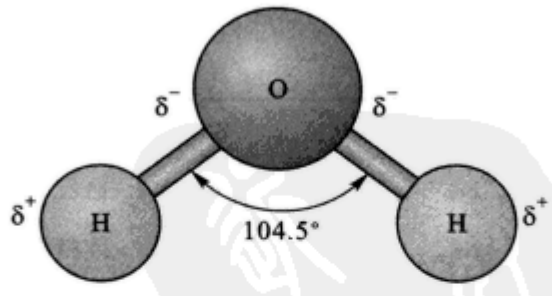


图3-1　水分子偶极子示意图

由于水分子具有极性，产生静电作用，因而它是一些离子物质的（如无机盐）的良好溶剂。如NaCl溶于水中后，Na^+可吸引水分子中显负电性的O^{2-}，而Cl^-则可吸引带正电性的H^+，因而在Na^+和Cl^-周围分别形成了一层水分子层（图3-2）。

2. 水分子间可形成氢键

由于水分子是偶极子，因而在水分子之间和水分子与其他极性分子间可建立弱作用力的氢键。在水中每一氧原子可与另两个水分子的氢原子形成两个氢键（图3-3）。氢键作用力很弱，因此分子间的氢键经常处于断开和重建的过程中。

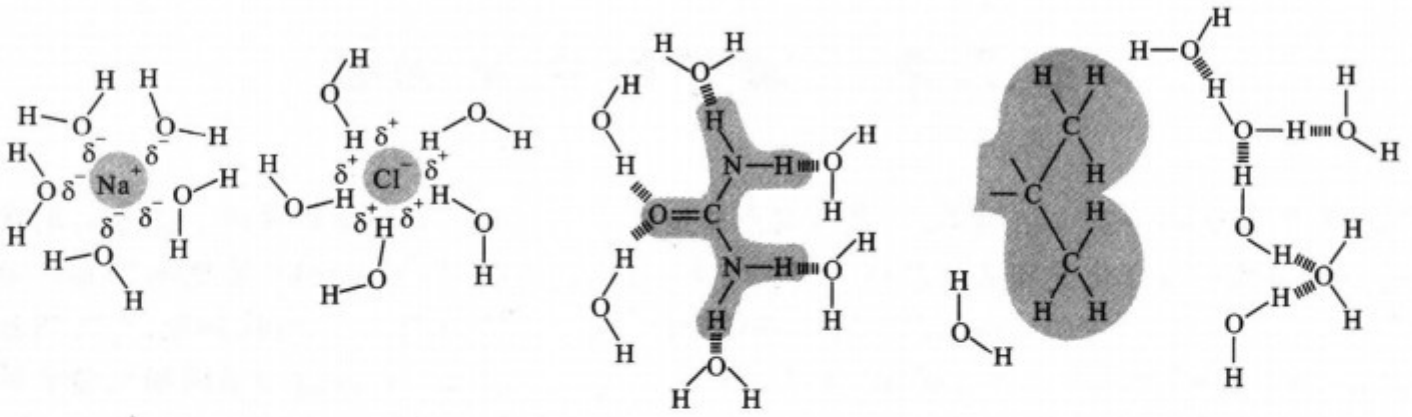


图 3-2　水分子与亲水性和疏水性分子相互作用关系

A. 水分子可在离子周围形成水层　B. 水分子可与亲水性分子形成氢键

C. 非极性分子为疏水性分子,不能与水分子形成氢键

3. 水分子可解离为离子

水分子有一个很重要的特性,就是可解离为氢氧根离子(OH^-)和氢离子(H^+)。在标准状况下总有少量水分子解离为离子,大约有 10^{-7} mol/L 水分子解离。但是水分子的电解并不稳定,总是处于分子与离子相互转化的动态平衡之中。H^+ 的物质的量浓度变化直接对细胞的 pH 产生影响,因为:

$$pH = \log_{10}(1/[H^+])$$

二、无机离子

在大多数细胞中无机盐的含量很少,不到细胞总重的 1%。盐在细胞中解离为离子,离子的浓度除了具有调节渗透压和维持酸碱平衡的作用外,还有许多重要的作用。例如某些酶需要某种离子在一定的浓度下才能保持活性。表 3-1 列出了一些阳离子在细胞中的主要作用。阳离子在细胞内的运动变化总是与等量的阴离子配合平衡。主要的阴离子有 Cl^-、PO_4^{3-} 和 HCO_3^-,其中磷酸根离子在细胞代谢活动中最为重要:

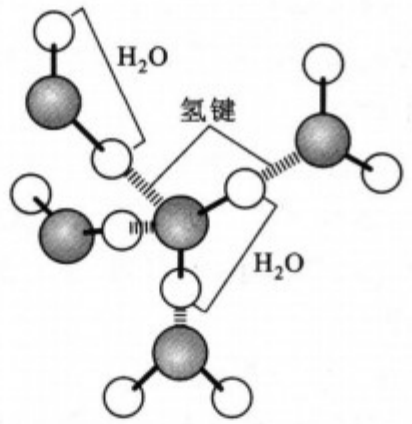


图 3-3　水分子间形成氢键示意图

表 3-1　某些阳离子在细胞中的主要作用

离子种类	在细胞中的主要作用
Fe^{2+} 或 Fe^{3+}	血红蛋白、细胞色素、过氧化物酶和铁蛋白的组成成分
Na^+	维持膜电位
K^+	参与蛋白质合成和某些酶促合成
Mg^{2+}	叶绿素,磷酸酶,Na^+-K^+ 泵的组成
Mn^{2+}	参与肽酶的组成
Cu^{2+}	参与酪氨酸酶,抗坏血酸氧化酶的组成
Co^{2+}	参与肽酶的组成
Mo	参与硝酸还原酶,黄嘌呤氧化酶的组成
Ca^{2+}	钙调素,肌动球蛋白,ATP 酶

质膜的外表面，NH_2端结合有 16 条寡糖链，总共 100 个糖残基，糖残基中约有 90% 为唾液酸，故质膜外表面显负电性。其亲水性羧基端暴露在细胞质溶质中。虽然血型糖蛋白是红细胞质膜中的一种主要蛋白质，但其功能尚未完全查清。有实验表明，它与 MN 血型有关，故名。血型糖蛋白的外端是流感病毒的受体和植物凝集素的结合部位。

（2）带 3 蛋白

带 3 蛋白在红细胞质膜中具有重要的生理功能。在 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳中，此种蛋白的电泳带出在第三位，故名。它为多次穿膜蛋白，其肽链由 930 个氨基酸残基组成。

带 3 蛋白的主要功能是促进阴离子的穿膜运输。红细胞的功能是在肺与组织间进行气体交换，把 O_2从肺带向组织，把 CO_2从组织带向肺。CO_2在水中的溶解度极差，故 CO_2在血浆中是以碳酸氢根（HCO_3^-）形式存在。HCO_3^-在红细胞内形成和降解。

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

带 3 蛋白起阴离子传递体的作用，使 HCO_3^-与 Cl^-穿膜交换，从而使 HCO_3^-可自由穿膜渗透，增加了血液向肺运输 CO_2的量。

（3）血影蛋白（spectrin）

血影蛋白是附着在红细胞质膜内表面的一种纤维蛋白，含量较大，约占膜结合蛋白的 25%。血影蛋白是构成红细胞质膜内侧网架的主要蛋白质。它是由两个结构类似的亚基，头尾并列螺旋组成的异二聚体。两个异二聚体头－头相接，形成四聚体，4～5 个四聚体的尾端由短的肌动蛋白丝连起来，构成血影蛋白网，共同结合到其他骨架蛋白上（包括带 4.1 蛋白）。血影蛋白网架通过锚蛋白（ankyrin）与带 3 蛋白结合，把网架同质膜连接起来（图 4－12）。

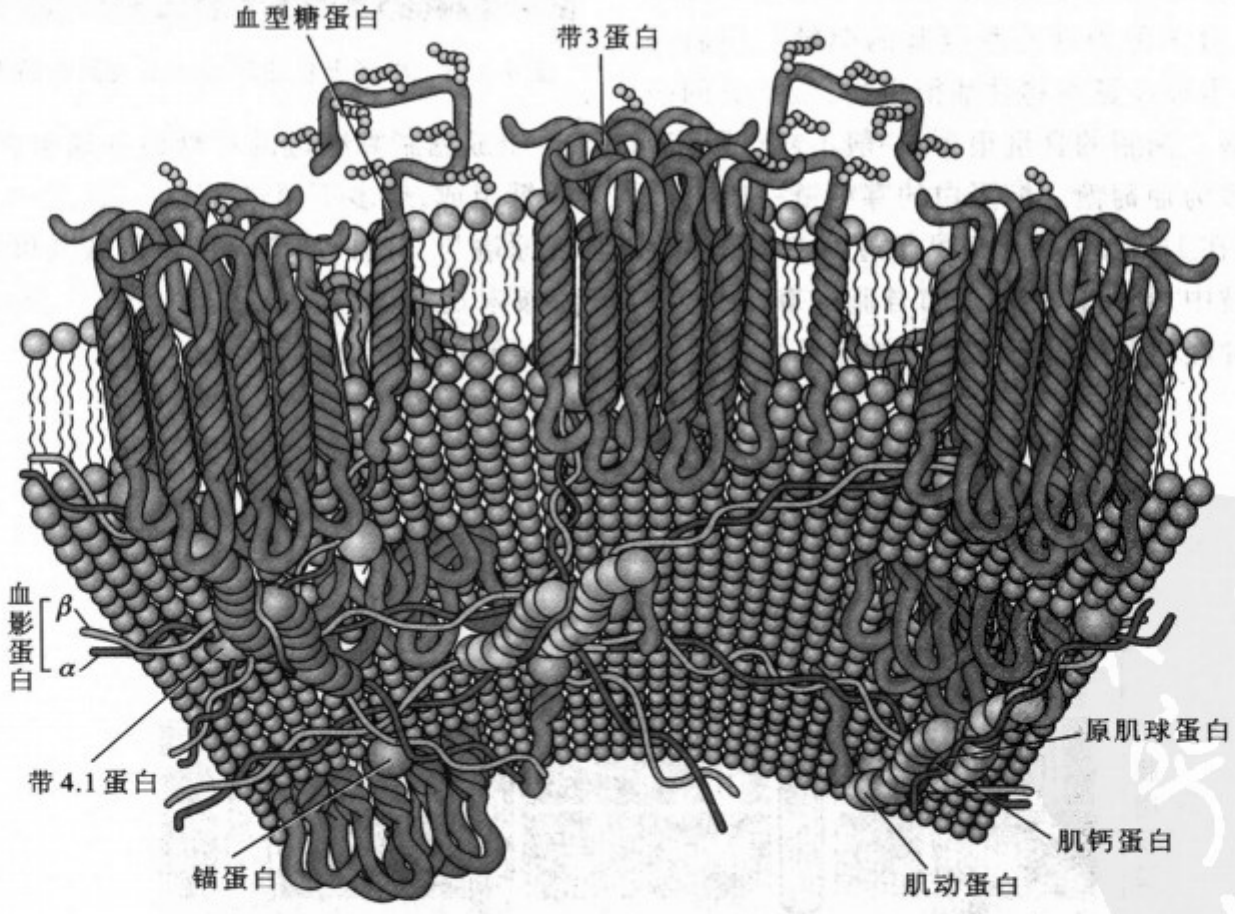


图 4－12　血影蛋白网架结构示意图（Karp，2002）

血影蛋白的功能是使红细胞保持双凹盘状外形，并能有效耐受毛细血管的挤压应力。破坏血影网架，红细胞即变成球形。

其他具核细胞的质膜下方也存在着类似的网架结构，在质膜下构成细胞质的皮质区（cotex）。皮质区中肌动蛋白丝含量丰富，还存在着结构类似于血影蛋白、踝蛋白和带 4.1 蛋白的蛋白质。

第三节　细胞外被

一、细胞外被的形态和组成

动物细胞表面存在着一层富含糖类物质的结构，称为细胞外被（cell coat）或糖萼（glycocalyx）。用重金属染料，如钌红，染色后，在电镜下可显示出这层结构。此层结构厚 10～20 nm，边界不甚明确（图 4－13）。细胞外被具有一定的独立性，去掉细胞外被，并不会直接损伤质膜。J. H. Luft（1976）把质膜与细胞外被比作“皮”与“毛”的关系，这个比喻比较形象。

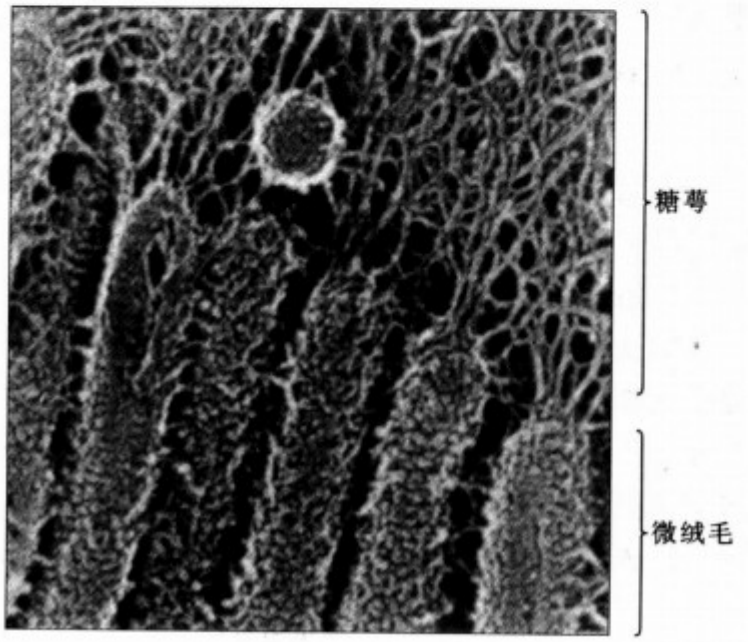


图 4－13　小肠上皮细胞微绒毛表面电镜图，示糖萼

细胞外被是由构成质膜的糖蛋白和糖脂伸出的寡糖链组成，因此它实质上是质膜结构的一部分（图 4－14）。寡糖链含有 9 种糖基：D－葡萄糖、D－半乳糖、D－甘露糖、L－岩藻糖、L－阿拉伯糖、D－木糖、*N*－乙酰－D－葡糖胺、*N*－乙酰－D－半乳糖胺和 *N*－乙酰神经氨酸（又称唾液酸）。其中前 6 种糖为简单单糖，后 3 种为带乙酰氨基的单糖。最后一种最为复杂，为神经氨酸和甘油衍生物，最常见的一种为神经氨酸。糖脂的含量很少，一般不超过膜脂的 5%。组成糖脂寡糖链的单糖残基通常在 8 个以下，最近端的一个多为葡萄糖。糖蛋白的寡糖链一般由十几个单糖组成，最多不超过 25 个。糖蛋白中的糖含量变化很大，少的在 1% 以下多的则可超过 60%，寡糖链以其还原端与其蛋白质部分的氨基酸共价结合。

细胞外被中，糖蛋白和神经节苷脂的寡糖链带有唾液酸末端，显负电性，故可同 Ca^{2+}、Na^{+} 等阳离子结合。如果用神经氨酸酶处理细胞外被则可去掉唾液酸，从而导致表面负电荷减少。

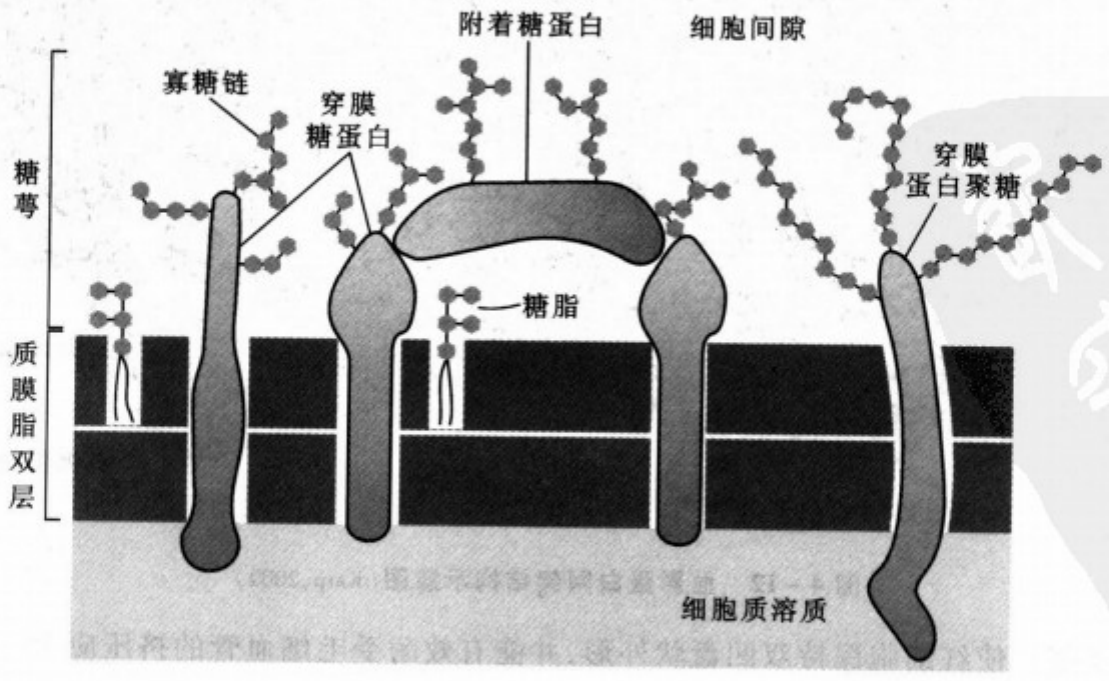


图 4－14　细胞外被（糖萼）与质膜结构的关系（Albert B，2004）

二、糖萼的功能

（一）细胞识别

早在20世纪初即已发现，细胞有“物以类聚”的现象。H. V. Wilson（1907）用绸布将活海绵筛滤成分散的细胞，培养一段时间后，细胞聚集成团，最后形成了一个新海绵。如果将来自两种海绵分散开的细胞混杂起来，经培养后，两种细胞可自动分拣开，同种细胞相聚。细胞识别现象在高等动物中也存在。Townes 和 Holtfreter（1955）把两栖类动物的原肠胚三个胚层的细胞分散后，混合培养，结果三个胚层的细胞均自行分类聚集，分别参加其来源胚层的组建。更有意义的是，这样形成的三个胚层在空间排列位置上仍类似原肠胚的构建形式，即外胚层在外，内胚层在内部，而中胚层则介于二者之间（图 4－15）。在鸟类和哺乳动物也存在类似的情况。有人（A A Moscona，1979）将鸡胚组织用胰蛋白酶分散成单个游离细胞，制成细胞悬液，进行旋转培养。结果经如此处理后，细胞对来源组织仍具有记忆能力，细胞仍按来源组织相聚。如果将鸡胚细胞和小鼠胚细胞分散后相混培养，各种细胞仍按来源组织分别聚集，但与海绵实验结果不同的是，相聚细胞只具有组织专一性，而没有物种的分辨能力。

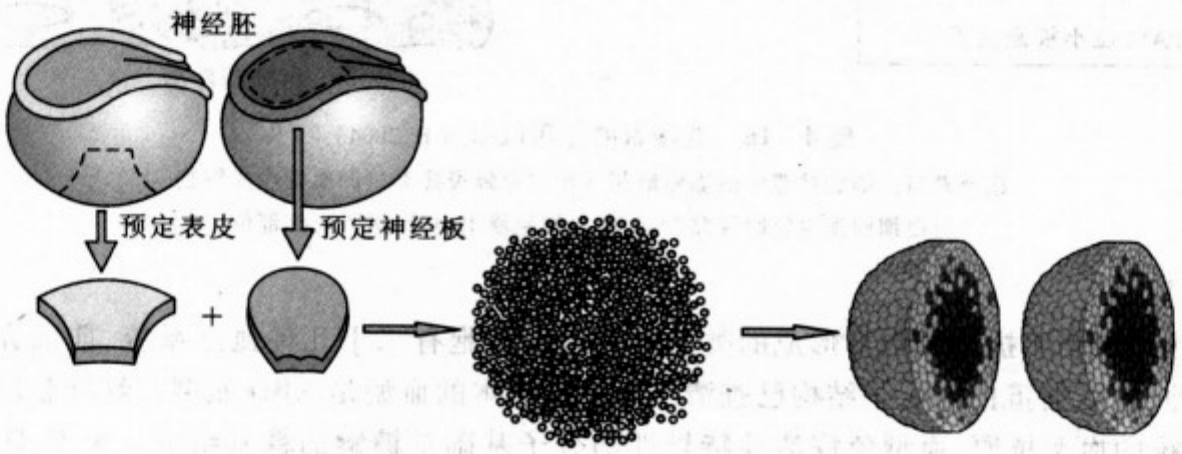
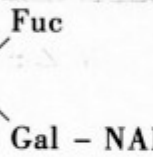


图 4－15　两栖类原肠胚细胞分散后混合培养，三个胚层细胞各自按原来的来源分别相聚和组建

细胞识别与构成细胞外被的寡糖链密切相关。寡糖链由质膜糖蛋白和糖脂伸出，每种细胞寡糖链的单糖残基具有一定的排列顺序，为细胞的识别形成了分子基础。同时细胞表面尚有寡糖的专一受体，对具有一定序列的寡糖链具有识别作用。因此，细胞识别实质上是分子识别。实验发现，小鼠成纤维细胞可黏着到含有半乳糖的小珠上，而不能黏附到含有葡萄糖或 *N*－乙酰葡糖胺的小珠上。这说明，细胞表面具有半乳糖的受体，可与其他细胞伸出的含半乳糖的寡糖链相互作用，从而使细胞相互黏聚到一起。如果细胞表面的糖类物质受到破坏，细胞彼此就不能黏聚，待正常糖萼恢复后，细胞则又重可黏聚。中性白细胞的炎症反应也具有分子识别的性质。中性白细胞质膜的糖蛋白和糖脂的寡糖链具有



序列，此序列可被一种称为选择素（selectin）的物质所识别。选择素是一类细胞间黏合分子，也是一种凝集素（lectin）。炎症时，炎症部位的细胞可释放出一种化学介导物作为信号，诱发炎症部位的血管内皮细胞表达 P－选择素。P－选择素是一种跨膜糖蛋白，其伸出细胞表面的分子链末端具有结合糖类的凝集素区，该区对上述中性白细胞的寡糖链序列具有专一识别作用，从而使血管内皮细胞与中性白细胞发生黏合（图 4－16）。但这种黏合比较疏松，白细胞在血流的冲击下仍可沿血管内皮滚动。随后，另一种称为整联蛋白（integrin）的跨膜蛋白被激活，加强了内皮细胞同白细胞的黏着，使白细胞停止了滚动。于是中性细胞通过血管内皮细胞间的接缝渗出血管，进入

炎症部位组织。淋巴细胞也通过与中性白细胞同样的过程(即选择素介导黏合和整联蛋白介导黏合)迁移出血流,进入淋巴结。白细胞、血小板和内皮细胞的细胞表面均可出现各种选择素,引起血液中的细胞发生广泛的细胞间黏合。由此可见,细胞表面受体与转移序列的寡糖链结合是细胞识别的一种重要的分子机制。

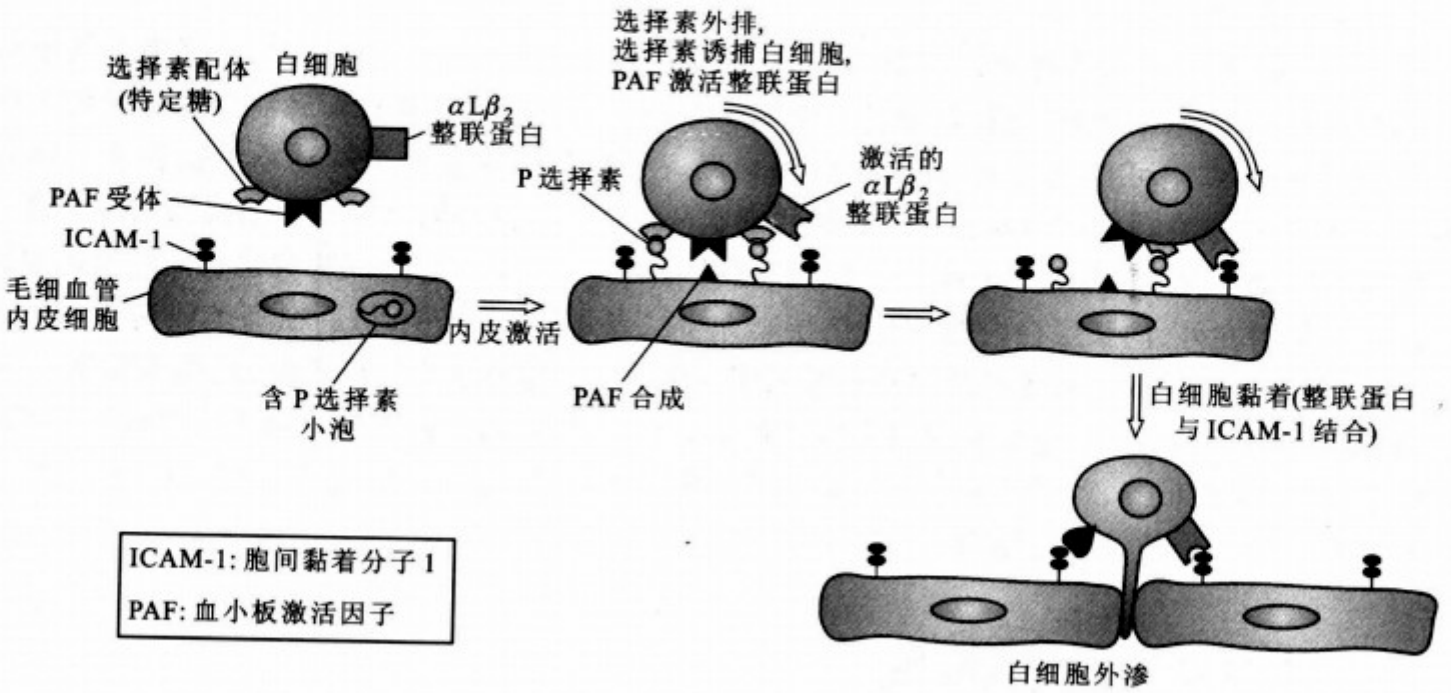


图 4-16　选择素的作用(Lodish H,2004)

选择素与白细胞糖萼中的寡糖链相互作用导致炎症部位的血管内皮细胞与白细胞发生暂时性黏合,引导白细胞渗出血管,进入炎症部位

(二) 血型抗原

血型是指红细胞表面抗原差别所形成的类型。人体红细胞有二十几种血型系统,前面介绍的 MN 血型即是其中的一种,血型糖蛋白的分子结构已查清。人类最基本的血型是 ABO 血型。红细胞质膜上的糖鞘脂是 ABO 血型系统的血型抗原,血型免疫活性特异性的分子基础是糖链的糖基组成。A、B、O 三种血型抗原的糖链结构基本相同,只是糖链末端的糖基有所不同。A 型血的糖链末端为 *N*-乙酰半乳糖胺,B 型血为半乳糖,O 型血则缺少这两种糖基(图 4-17)。

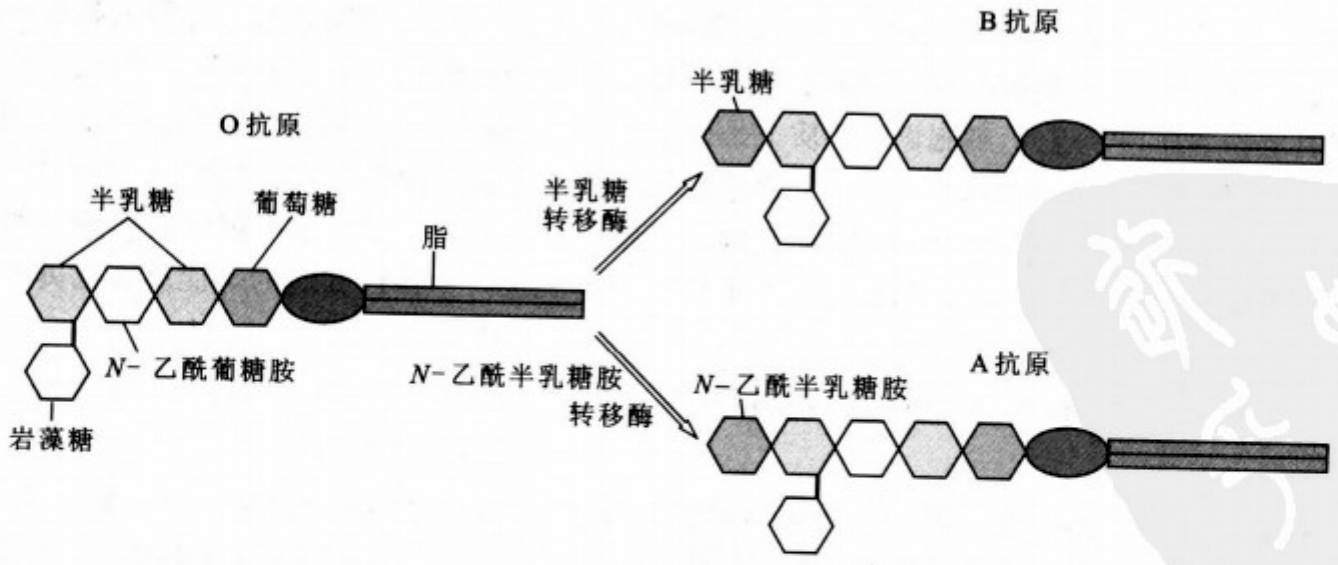


图 4-17　ABO 血型糖脂的寡糖链糖基的差异示意图

(三) 酶

细胞外被中有的糖蛋白具有酶活性。例如,小肠上皮细胞的游离端表面的糖萼即与消化有关,有一些糖蛋白是消化酶,如碱性磷酸酶、氨肽酶和二糖酶等。糖萼中含有消化糖类和蛋白质的各种酶,这些酶在质膜

这种酶被称为 Na^+-K^+ ATP 酶，因此所谓的 Na^+-K^+ 泵实际上即是 Na^+-K^+ ATP 酶。Na^+-K^+ 泵存在于动植物细胞中，细菌细胞中无 Na^+-K^+ 泵，而代之以 H^+ 泵。Na^+-K^+ ATP 酶分子为跨膜蛋白质，由 α、β 两个亚基构成。α 亚基为大亚基，具有 ATP 酶活性，相对分子质量约为 120 000，其细胞质端有 Na^+ 和 ATP 结合部位，其外端有 K^+ 和乌本苷(ouabain)结合部位(图 5-25)。磷酸化和去磷酸化可引起分子发生构象交替变化，发挥泵的作用。β 亚基为糖蛋白亚基，作用尚不清楚。当把 α 亚基与 β 亚基分开时，α 亚基的酶活性即丧失。

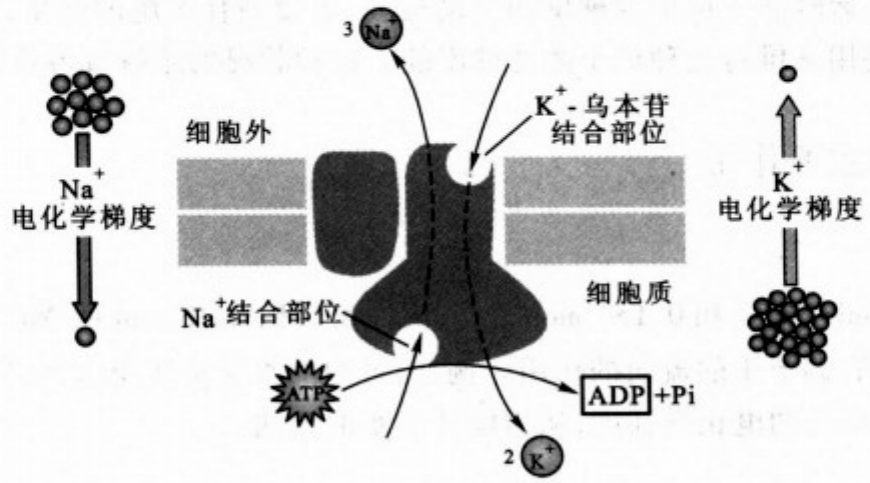


图 5-25　Na^+-K^+ 泵结构和工作机制示意图(Alberts B et al,2002)

Na^+-K^+ 泵利用 ATP 水解的能量将 Na^+ 泵到细胞外，将 K^+ 泵到细胞内

Na^+-K^+ ATP 酶在质膜内外可分别为 Na^+ 与 K^+ 所激活，催化 ATP 水解，为 Na^+ 运出膜外和 K^+ 运进膜内的运输过程提供能量。在有 Na^+ 存在的条件下，ATP 分子末端的磷酸基被转交给 ATP 酶。ATP 酶的磷酸化引起了酶分子构象的变化，从而把 Na^+ 运出膜外。随之，在有 K^+ 存在时，ATP 酶又脱磷酸化，酶分子恢复到原来的构象，与此同时把 K^+ 运进膜内。利用血影测得，每水解 1 个 ATP 分子即可将 3 个 Na^+ 抽出细胞，将 2 个 K^+ 抽进细胞(图 5-26)。

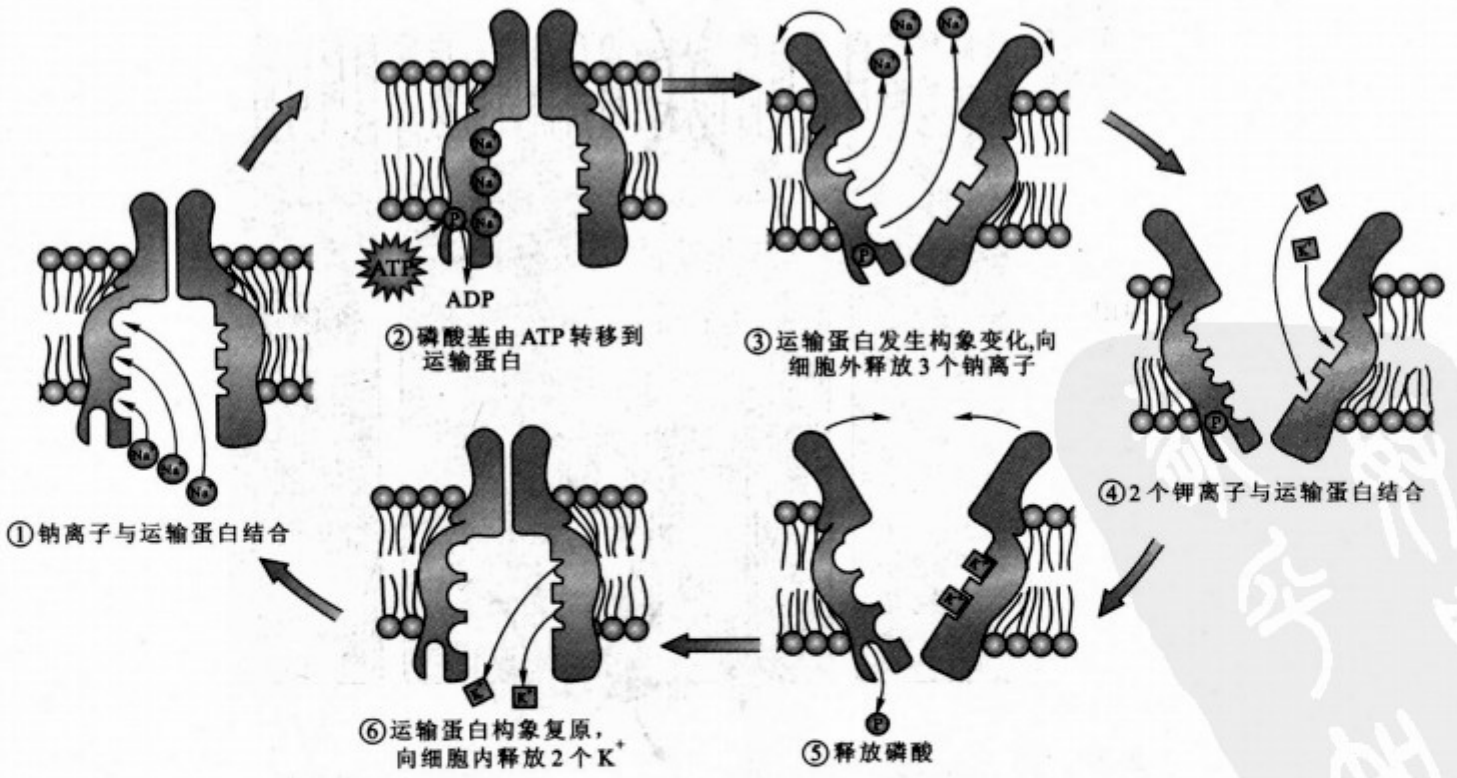


图 5-26　Na^+-K^+ 泵偶联运输 Na^+、K^+ 过程示意图

载体蛋白(Na^+-K^+ ATP 酶)通过主动运输，逆电化学梯度运输，每水解 1 个 ATP 分子可将 3 个 Na^+ 抽出细胞外，而把 2 个 K^+ 运进细胞内

在各种细胞中，每水解 1 个 ATP 分子穿膜运输 Na^+、K^+的比例有所不同，由 1:1 到 3:1 不等。由于 $Na^+ - K^+$泵的不断工作，而使膜两侧的 Na^+、K^+各保持一定的浓度，Na^+的浓度细胞外高于细胞内，K^+则细胞内高于细胞外。Na^+、K^+的不对等运输，造成了膜内外的电化学梯度，因此 $Na^+ - K^+$泵也是致电泵。$Na^+ - K^+$泵在神经细胞和肌肉细胞中特别活跃。这种泵对强心苷(cardiac glycoside)类化合物特别敏感，其外端可同乌本苷或毛地黄苷(digitalis)结合，导致酶活性受抑制。$Na^+ - K^+$ ATP 酶受到抑制时，失去维持离子的生理浓度的功能，从而引起细胞膨胀，甚至破裂。

$Na^+ - K^+$泵对离子的运输属于反浓度梯度的主动运输，需要消耗细胞的能量，能量的直接来源是 ATP。细胞内约有 1/3 的 ATP 是用来维持这种离子浓度梯度的。这种状况的维持有着重要的生理意义。

二、$Na^+ - K^+$泵的主要作用

1. 调节渗透压

等渗生理盐液为 55 mol/LH_2O 和 0.154 mol/L 盐，因而每运输 0.15 mol 的 Na^+就会引起 55 mol 水分子随之流出。因此 Na^+浓度有调节水的流向的作用。例如，肾中的水含量要受由 $Na^+ - K^+$泵造成的 Na^+浓度的调控。离子泵维持着膜两侧的电化学梯度，从而能调节水的流向。

2. 物质吸收

细胞对营养物的吸收需要消耗能量，有些物质的吸收所需要的能量即是由 Na^+浓度差提供的。细胞外的 Na^+浓度高于细胞内，大约相差达十几倍，因此 Na^+保持着由细胞外向细胞内扩散的势能，细胞即利用这种势能来运输营养物质。例如，葡萄糖和某些氨基酸即是通过这种方式被运进细胞，小肠上皮细胞利用这种机制来吸收葡萄糖等养料。当 Na^+进入细胞内被释放后，运输蛋白随即发生构象变化，失去了与葡萄糖的亲和力，葡萄糖也随即被释放到细胞内。进入细胞内的 Na^+又可通过 $Na^+ - K^+$泵被抽出细胞(图 5-27)。

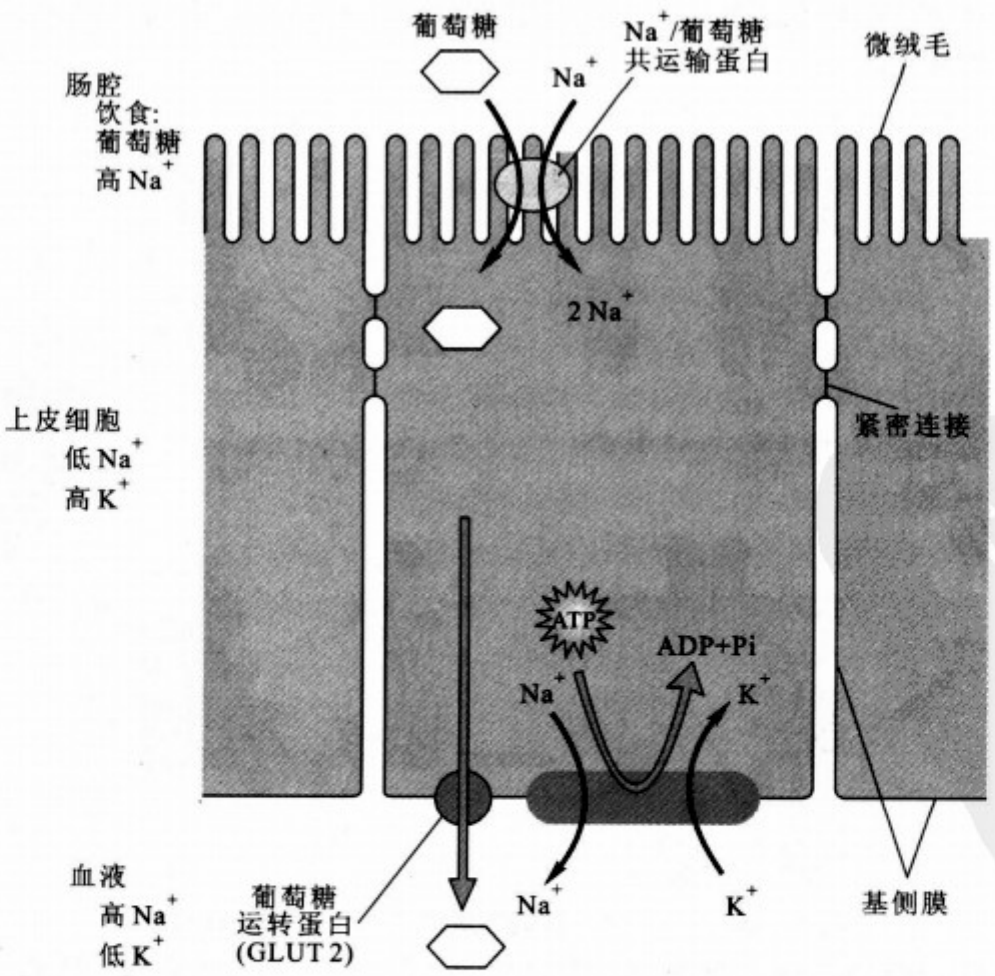


图 5-27 小肠上皮细胞的葡萄糖与 Na^+同向共运输

3. 细胞正常代谢的必要条件

K^+在细胞内的浓度大大高于细胞外，胞内高浓度的K^+是核糖体合成蛋白质和糖酵解过程中一些重要酶保持活性的必要条件，也是细胞保持一定渗透压的基本因素。

4. 保持膜电位

用微电极可以测出，各种细胞的质膜内外均具有一定的电位差，即膜电位(membrane potential)。膜电位是由膜两侧离子浓度不同造成的。细胞在静息状态时，细胞内的电位与外部间质相比为负值，各种细胞的膜电位差不同，由 -100 mV 至 -20 mV，神经细胞为 -60 mV，肌肉细胞为 -90 mV，这一电位差称为静息电位(resting potential)。静息电位主要是由两个因素决定的：一是由于离子顺浓度梯度差的差渗现象造成的扩散电位(diffusion potential)；另一是由致电泵造成的电位差。大多数细胞，$Na^+ - K^+$泵造成了Na^+和K^+在膜内外的反向浓度差，这两种离子对膜的渗透常数差别很大。例如，枪乌贼的轴突膜对K^+的渗透性要比对Na^+大得多，蛙的肌细胞甚至可相差 73 倍，因而静息电位主要是由K^+的通透性决定的。

膜对K^+的通透性之所以比Na^+高，是因离子发生水化造成的。离子体积的大小由电子云的大小来决定，因而K^+大于Na^+(表 5-4)。水分子为偶极子，可被任何性质的电荷所吸引，在离子周围形成一水化层。细胞内有很大一部分水分是以这种结合水的形式存在。离子的静电引力与到原子核距离的平方成反比，因而体积小的Na^+要比K^+吸引更多的水分子，结果造成水化后的Na^+体积反而比水化的K^+大。水化离子体积增大影响了对膜的通透能力。许多细胞的静息电位数值与扩散电位近似。由此可见，建立 Donnan 平衡的电化学扩散(被动运输)和离子需能运输是产生膜电位的决定因素。

表 5-4　水化对离子体积的影响

状　态	Li^+	Na^+	K^+
晶格中未水化的离子直径	0.16 nm	0.2 nm	0.23 nm
晶格中水化后的离子直径	0.73 nm	0.56 nm	0.38 nm
$\left[\frac{\text{水化体积}}{\text{未水化体积}}\right]$	95	22	4.5

静息电位的保持有很重要的生理意义，特别是在神经和肌肉细胞冲动传导方面起着关键性的作用。

(1) 神经信号传导与动作电位

当神经元受到超过一定阈值的电刺激时，就要激起电兴奋波，沿神经元质膜传播的电兴奋波称为动作电位(action potential)或神经冲动(nerve impulse)。动作电位的传播速度很快，可达 100 m/s 以上。动作电位的产生与兴奋细胞质膜上的电压门阳离子通道(voltage-gated cation channel)有关。凡是兴奋细胞(包括神经元、肌细胞、内分泌细胞和卵细胞)，质膜上都有电压门通道。迄今，在各种细胞中已发现了 100 多种离子通道，而且还在不断的发现。动作电位是由质膜去极化(depolarization)引起的，所谓的去极化即是指膜电位的负值变小。神经细胞或骨骼肌细胞受到刺激，使局部质膜去极化，结果引起电压门Na^+通道打开，允许少量Na^+顺电化学梯度进入细胞内。阳离子的涌入，又进一步引起去极化，使更多的Na^+通道打开，致使大量Na^+涌入。因而去极化是一个自我放大的过程，这一过程一直要进行到膜电位从静息电位(约 -70 mV)达到Na^+平衡电位(约 +50 mV)为止。Na^+通道因具有自动失活机制，可迅速关闭(图 5-28)。局部质膜的自我放大去极化变化可引起邻近膜区也发生去极化，从而使后者也发生同样的去极化过程，如此循环不已，去极化波即从起始部位传遍整个质膜。

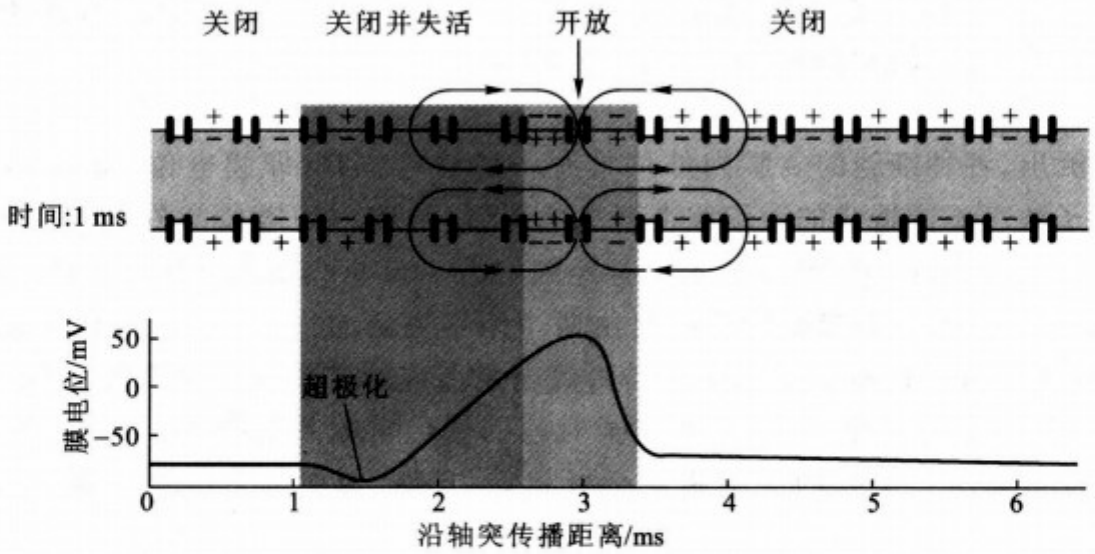


图 5－28　膜电位的去极化与冲动传导示意图

在 Na^+ 通道关闭时，质膜上的另一种离子通道——电压门 K^+ 通道打开，从而使 Na^+ 的瞬间涌入效应被 K^+ 的流出所抵消，质膜迅即恢复到原来的静息电位（图 5－29）。

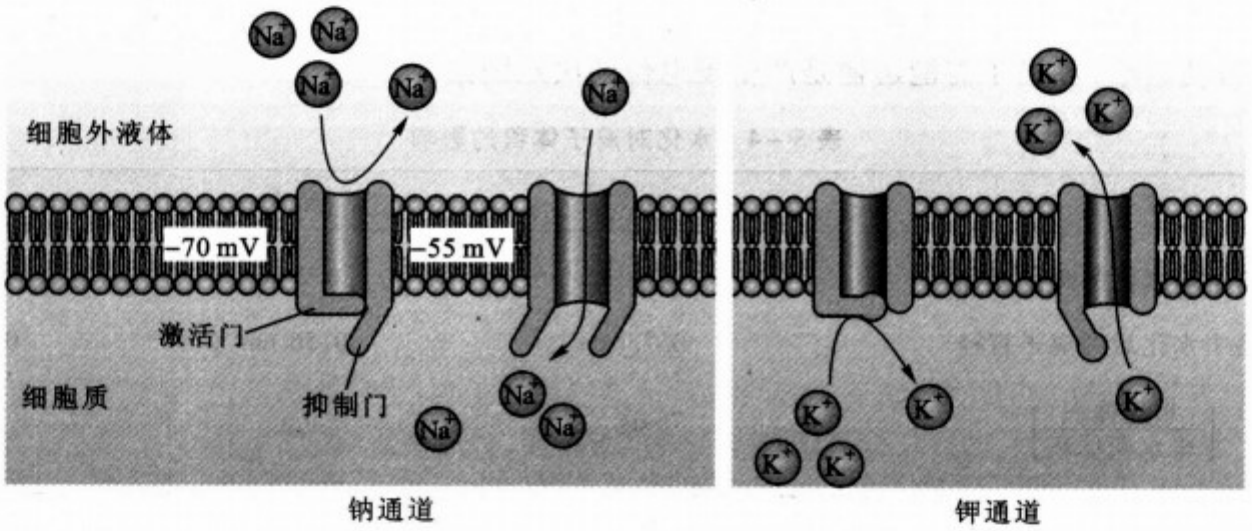


图 5－29　神经冲动传导中钠、钾离子通道的开关调节

膜去极化时，Na^+ 通道的激活门和抑制门打开，Na^+ 涌入细胞内。随后，Na^+ 通道失活，而 K^+ 通道缓慢打开，起细胞内 K^+ 泄漏，使膜重新极化。直到静息电位恢复，K^+ 通道关闭

（2）神经传导与递质门离子通道

神经元轴突末梢与下一个神经元接点处形成了突触（synapses）结构，神经冲动不能直接穿越突触传递。突触中介有化学传递过程，传递的化学物质为乙酰胆碱（acetylcholine），称为神经递质（neurotransmitter）。在突触处，神经末梢与另一神经元的本体之间有一裂缝，称为突触裂（synaptic cleft）。突触前神经末梢中含有乙酰胆碱的神经递质小泡，当动作电位传到神经末梢时，激起小泡与质膜融合，通过外排作用将乙酰胆碱释放到突触裂中。突触后细胞的突触区质膜集中有递质门离子通道（transmitter－gated ion channels），通道具有将化学信号转变为电信号的功能，它能使突触后膜的通透性发生改变，从而引起膜电位改变，将冲动传递下去。而神经递质的作用是引起通道打开，允许 Na^+ 进入突触后细胞，使突触后膜去极化。由此可见，递质门离子通道有两种主要的作用，一是作为神经递质的受体，与递质结合后发生构象变化，打开离子通道；另一个作用是作为阳离子通道，允许离子经通道进入细胞，引起质膜去极化。因此可以说，化学突触是神经冲动长距离传递途径中在神经元之间的中继站（relay station）（图 5－30）。

第七章　内质网和核糖体

细胞质膜以内可以区划为细胞质和细胞核两部分。细胞质介于质膜与细胞核(或拟核)之间,含有可溶性胶体物质、膜性细胞器、结构精密的纤维和颗粒成分,是细胞进行代谢和生理活动的主要场所(图 7 - 1)。细胞质中的可溶性液体称为细胞质溶质(cytosol)(图 7 - 2),含有大量的各种可溶性蛋白质和代谢物质;膜性细胞器将细胞质区分为许多区间,可使各种代谢过程分区有条不紊的进行,大大提高了细胞代谢效率。有许多膜性细胞器在结构和功能上有一定的连续性,构成了膜体系,故称为内膜系统(endomembrane system),主要包括内质网、高尔基复合体、溶酶体等,但不包括半自主性的线粒体和叶绿体。

植物细胞中含有大的液泡,因而细胞质溶质所占的体积较小。

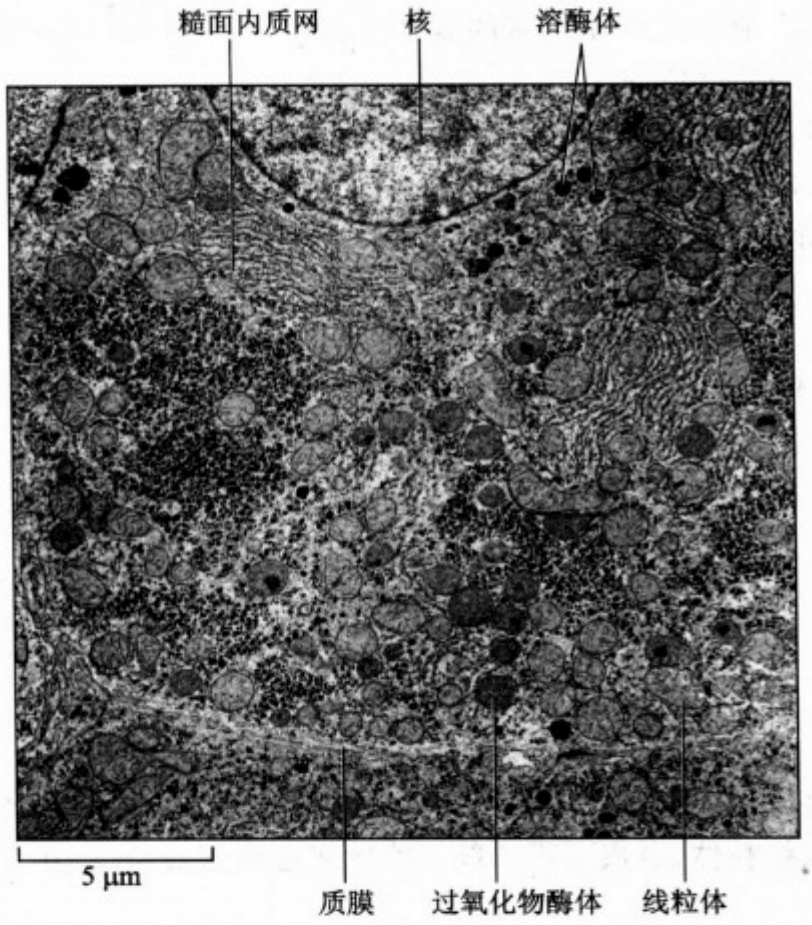


图 7 - 1　肝细胞电镜图(自 Friend D S)
示细胞质的结构。膜性细胞器将细胞质分成了许多区间。膜性细胞器之间的黑颗粒是糖原颗粒,包含糖原和控制糖原合成和分解的各种酶

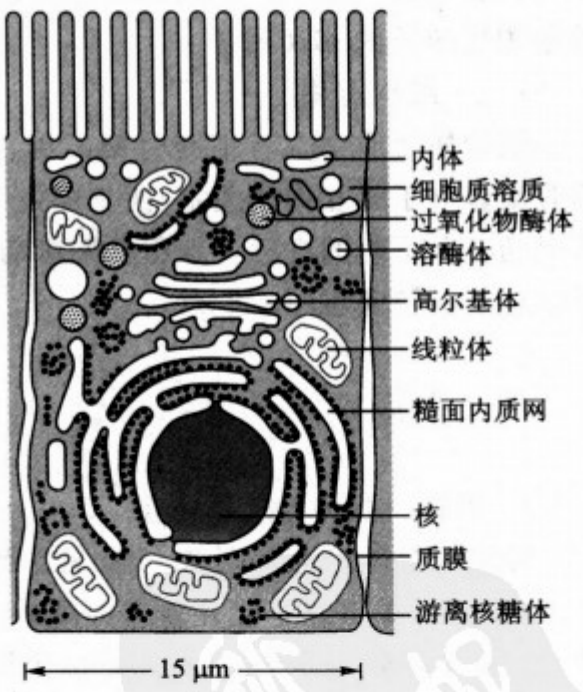


图 7 - 2　细胞中细胞质溶质与其他结构的关系示意图(Alberts B et al,2002)
示各种膜性细胞器以及核糖体在细胞质溶质中的分布

第一节　细胞质溶质

一、化学组成

细胞质溶质的化学成分可分为如下几类：① 无机离子。包括有 K^+，Na^+，Mg^{2+}，Ca^{2+} 和 Cl^- 等。② 小分子。包括有大分子的单体，如核苷酸、氨基酸等，以及葡萄糖、果糖、蔗糖等。③ 蛋白质。细胞质溶质中含有大量的蛋白质，有的为酶蛋白，有的为受体。其重量约占细胞质溶质总重量的 20% ~ 30%，细胞总重量的 1/4 ~ 1/2。细胞质溶质中的蛋白质浓度达 200 ~ 400 mg/mL。④ RNA。如 mRNA，tRNA 和细胞质小 RNA 等。

二、基本属性

（一）酸度稳定

细胞质溶质的酸度保持在中性水平，约为 pH 7.2，而细胞外组织液的酸度为 pH 7.4。这一中性内环境恰是细胞质溶质内各种酶发挥活性的最佳酸度。这一酸度值的维持依赖于质膜上的 Na^+ 驱动载体蛋白（Na^+ driven carrier protein）和 $Na^+ - H^+$ 交换体（$Na^+ - H^+$ exchanger）的共同作用。这些对向运输器利用 Na^+ 浓度梯度将多余的 H^+ 泵出细胞外，以维持细胞质溶质的 pH（图 7 - 3）。

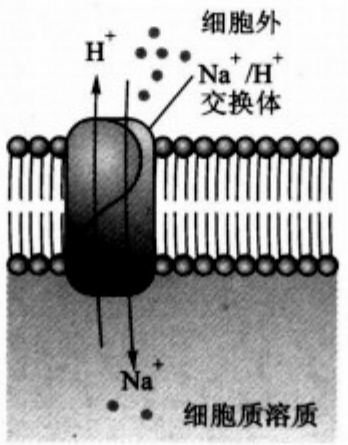


图 7 - 3　质膜上对向运输体运行示意图

$Na^+ - H^+$ 交换体利用 Na^+ 的浓度梯度，将 H^+ 泵入细胞质溶质，调节细胞质溶质的 pH

（二）结构有序

细胞质溶质中含有细胞骨架纤维，酶蛋白和受体蛋白与细胞骨架建立了相互作用关系，使其定位分布，从而使各种代谢生理活动有条不紊的进行。细胞骨架对细胞质溶质中各种小泡的运输也具有导向作用。

三、功能

1. 维持一些代谢反应途径

细胞质溶质中含有许多种酶，若干代谢反应是在细胞质溶质中进行的。例如糖酵解的起始步骤，在此阶段，产生少量 ATP 和三碳化合物丙酮酸，丙酮酸进入线粒体，合成大量 ATP。糖酵解过程需要经过 10 个步骤，这 10 个步骤所需的 10 种酶均位于细胞质溶质中。

2. 保持细胞内环境的稳定

例如使酸度大约保持在 pH 7.2，使某些离子保持适当的浓度。

3. 维持细胞内信号转导通路

各种信号转导途径的级联反应大都在细胞质溶质中进行（图 7 - 4）。

4. 蛋白质合成和修饰

细胞质溶质蛋白、细胞骨架蛋白和核蛋白是在细胞质溶质中的游离核糖体上合成的。在细胞质溶质中发生的蛋白质修饰主要有 *N* - 端甲基化、糖基化、酰基化、磷酸化、去磷酸化以及辅酶和辅基的共

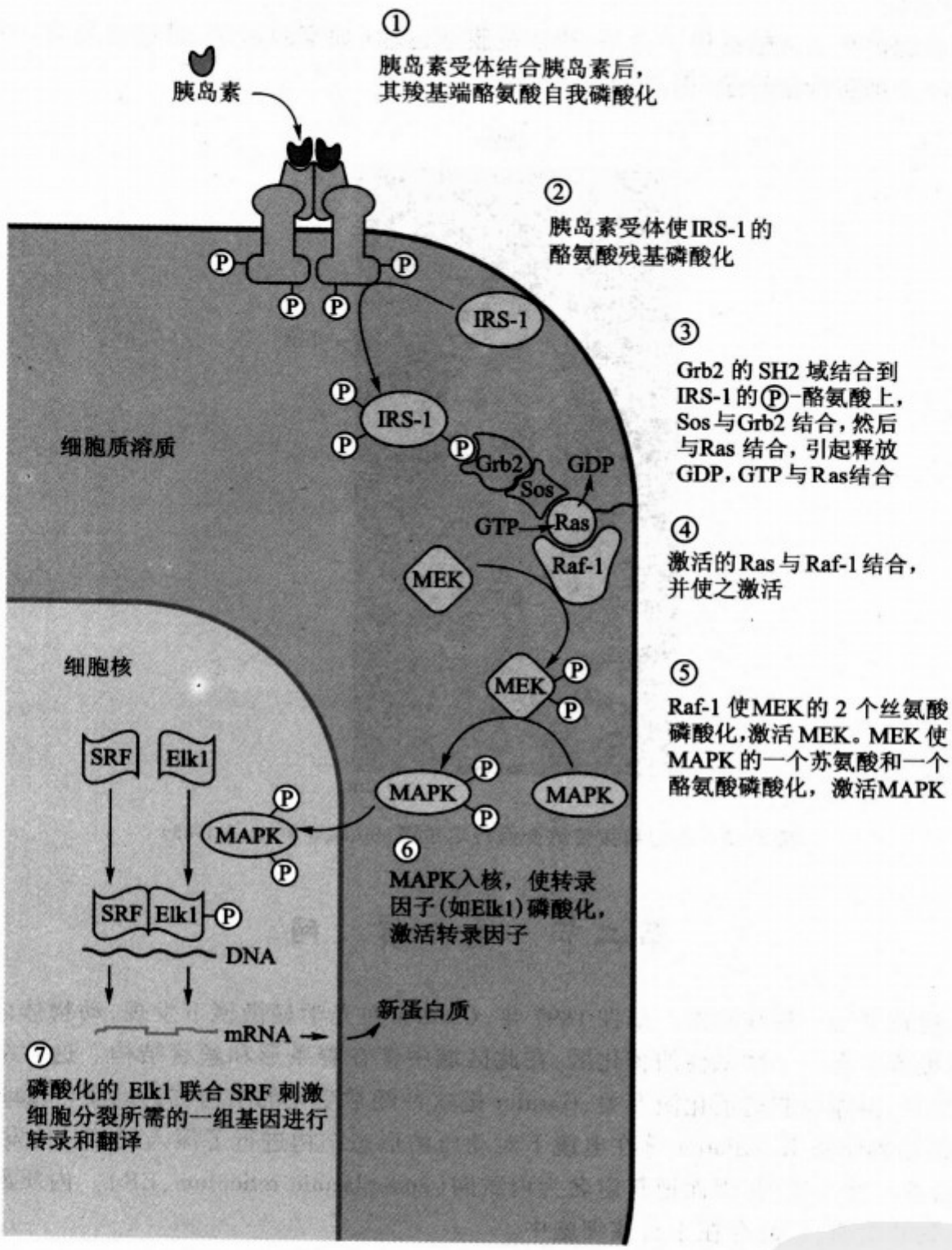


图 7－4　胰岛素细胞内信号传递途径在细胞质溶质中的级联反应(Nelson D L et al,2000)

胰岛素受体结合胰岛素后，将信号传至细胞内，一系列细胞内信号传递分子通过磷酸化和去磷酸化级联反应将信号传至核内，调节有关基因表达，引起细胞分裂。IRS－1：胰岛素受体底物－1　Grb2：生长因子受体结合蛋白 2　Sos：鸟苷酸释放因子　Ras：Ras 癌基因产物　Raf－1：丝/苏蛋白质激酶　MEK(MAPK/ERK kinase)：丝裂原激活蛋白质激酶　MAPK：丝裂原激活蛋白质激酶　Elk1：一种转录因子　SRF：血清反应因子

价结合等，这些修饰对维持和调节蛋白质的生物活性、进而使细胞能完成其各种生命活动等都具有非常重要的作用。

5. 降解废弃的蛋白质

例如在内质网中折叠错误的蛋白质(膜蛋白和分泌蛋白)，可通过转移体(translocon)由内质网腔转移到细胞质溶质中，随后通过泛素化途径被降解(参见第十六章)。

6. 胞内物质运输

细胞质溶质为胞内物质运输提供了通路，特别是膜泡运输（如穿胞运输、膜包细胞器间的小泡运输）均是在细胞质溶质中沿细胞骨架转运（图 7－5）。

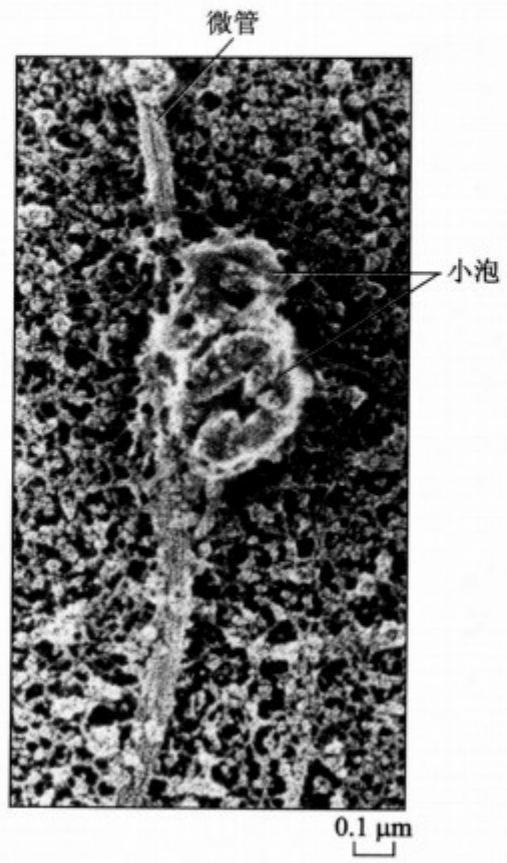


图 7－5　小泡和微管结合运行电镜图（Schnapp B J et al，1985）

第二节　内　质　网

内质网是发现较早的一种细胞器。早在 1897 年，Garnier 在光学显微镜下发现，动物体内分泌活动旺盛的胰腺和唾液腺细胞中有一个嗜碱性的特化区，在此区域中存在着条形和丝状结构。这种结构随细胞的活动而变化，由此推测，胰腺与制造消化液有关，Garnier 把这种经常变化的结构称为动质（ergastoplasm）。直到 1945 年，著名超微结构学家 K.R.Porter 等在电镜下对动质的形态结构进行了深入观察。他发现，在细胞质的内质区域中，分布着一些小管网，因而把其定名为内质网（endoplasmic reticulum，ER）。内质网即是先前在光学显微镜下观察到的动质，广泛存在于真核细胞中。

一、内质网的形态结构

在透射电镜下，内质网常呈平行的双层膜状，两层膜之间的宽距不等（图 7－6）。在三维立体结构上，内质网系由膜形成的一些形状大小不同的小管、小囊或潴泡（cisterna）构成的一个连续的网状膜系统，其内腔是相通的。潴泡是一些大而扁平的片状结构，为内质网的独有特征。膜向腔的一面称为腔面（luminal face），向胞质的一面称为胞质面（cytoplasmic face）或原生质面（protoplasmic face）。

完整细胞内的内质网在细胞核周围形成了网状的三维结构，在细胞质内铺展成树枝状，形成复杂的网络。根据形态的不同，内质网又分为两个区域，有些区域在其胞质面附着有核糖体，称为糙面内质网（rough endoplasmic reticulum，RER）；另外一些区域无核糖体附着，称为光面内质网（smooth endoplasmic reticulum，SER）。这两种区域不仅在形态上有差异，而且在结构和功能上也不相同。一般来讲，有核糖体附着的内质

二、膜泡运输的定向

膜泡形成后在转运过程中怎样才能准确识别其将要与之融合的靶膜呢？为了确保膜运输的有序进行，运输小泡在正确识别其将要与之融合的靶膜时必须具有高度选择性。由于膜系统的多样性，一个膜泡在找到正确的靶膜之前可能会遇到多种潜在的靶膜。由于所有运输小泡拥有表面标志，可以根据其来源及所携带货物的种类识别它们，而靶膜又带有识别适当标志的互补性受体，从而保证了相互间识别与定位的专一性。这个至关重要的识别步骤，主要受两种蛋白的控制：SNAREs 及其靶 GTPase——Rabs。SNAREs 蛋白似乎主要在提供特异性和催化膜泡与靶膜融合方面发挥作用，而 Rabs 蛋白似乎与其他蛋白质一起共同调控膜泡与靶膜之间的接触与融合。

这些膜蛋白成套互补存在：膜泡膜上的 SNAREs 称为 v－SNAREs，靶膜上的 SNAREs 称为 t－SNAREs，二者均具有特征性螺旋结构域。当一个 v－SNARE 分子与一个 t－SNARE 分子相互作用时，一个分子的螺旋区将另一个分子的螺旋区包围起来，形成稳定的转－SNARE 复合体（trans－SNARE complexes），将两个膜锚在一起（图 8－19）。如图 8－19 所示，不同的 v－SNAREs 在离开供体区时，可分别与不同的货物分子包装在一起（通过与其他蛋白结合）。如此一来，两批货物就会被转交给不同的 t－SNAREs，故而就被分别运输到不同的靶膜上。

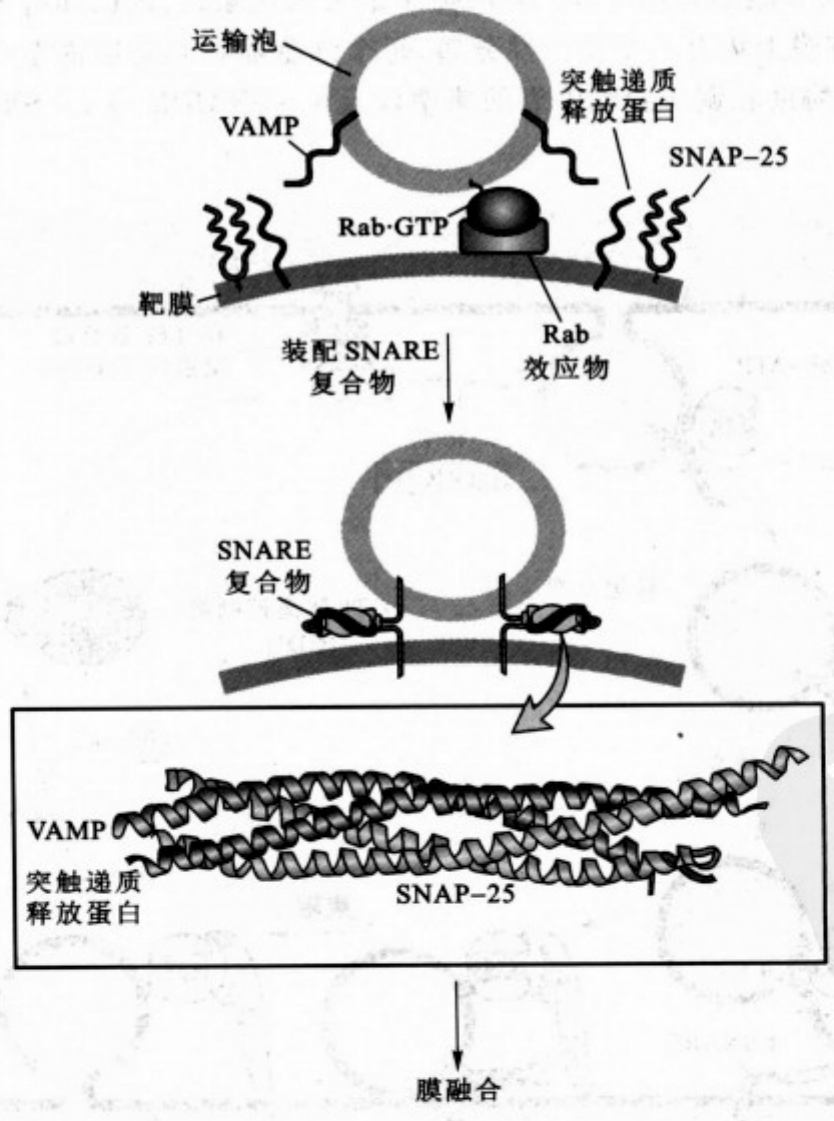


图 8－19　sNAREs 在引导膜泡运输中的基本作用原理

SNARE 是 SNAP 的受体。成套存在的 v－SNAREs（膜泡 SNAREs）和 t－SNAREs（靶膜 SNAREs）对将要停靠和融合的运输小泡具有选择能力。在运输小泡从供体膜上出芽的过程中，v－SNAREs 与衣被蛋白一起包装，进而与靶膜上的互补 t－SNAREs 结合。VAMP：小泡结合膜蛋白　NSF：*N*－乙基马来酰亚胺敏感因子　SNAP：可溶 NSF 附着蛋白

运输小泡与靶膜融合后，t－SNAREs 与 v－SNAREs 仍紧密结合在一起形成一个复合物。在 t－SNAREs 能接受一个新膜泡或 v－SNAREs 需循环到供体区参与新一轮膜泡运输之前，此复合体必须分离开来。一种在膜与胞质之间循环的称为 *N*－乙基马来酰亚胺敏感因子（*N* － ethylmaleimide － sensitive factor，NSF）的重要 ATPase，参与了此分离过程的催化（图 8－20）。

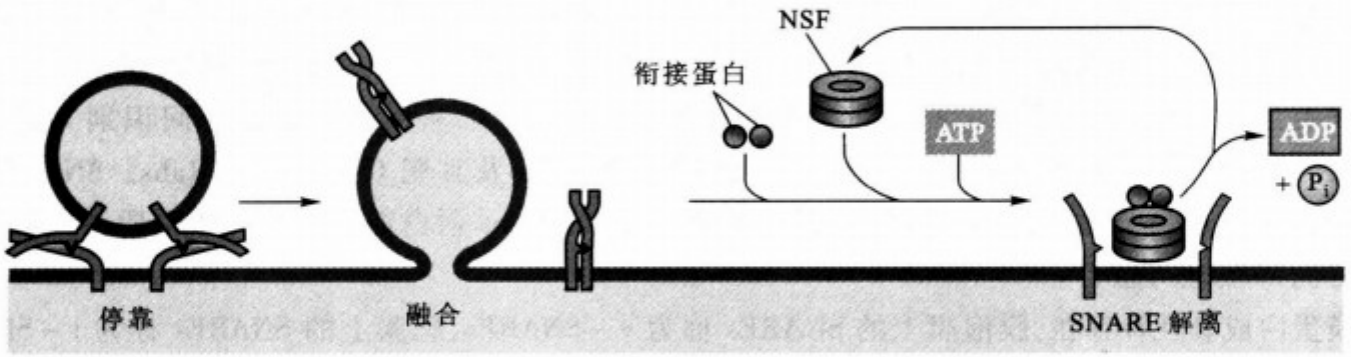


图 8－20　膜融合后 NSF 引起 SNARE 对解离

v－SNARE 和 t－SNARE 介导小泡与靶膜融合后 NSF 经衔接蛋白和 SNARE 复合物结合，随之利用水解 ATP 产生的能量迫使 SNARE 对解离

Rab 蛋白在膜泡运输的特异性方面具有重要作用。它们均为一些单体 GTPase，以非活性 Rab－GDP 和活性 Rab－GTP 的形式在膜和胞质间循环，是 GTPase 中最大的亚家族，现已知有 30 余个成员。就像 SNARE 一样，每个 Rab 蛋白在细胞膜上均有一个特征性分布，每个细胞器在其胞质面至少有一种 Rab 蛋白（图 8－21）。据认为，Rabs 蛋白能协助和调节膜泡停靠的速率以及 v－SNAREs 与 t－SNAREs 之间的配对，在膜融合中是必需的。

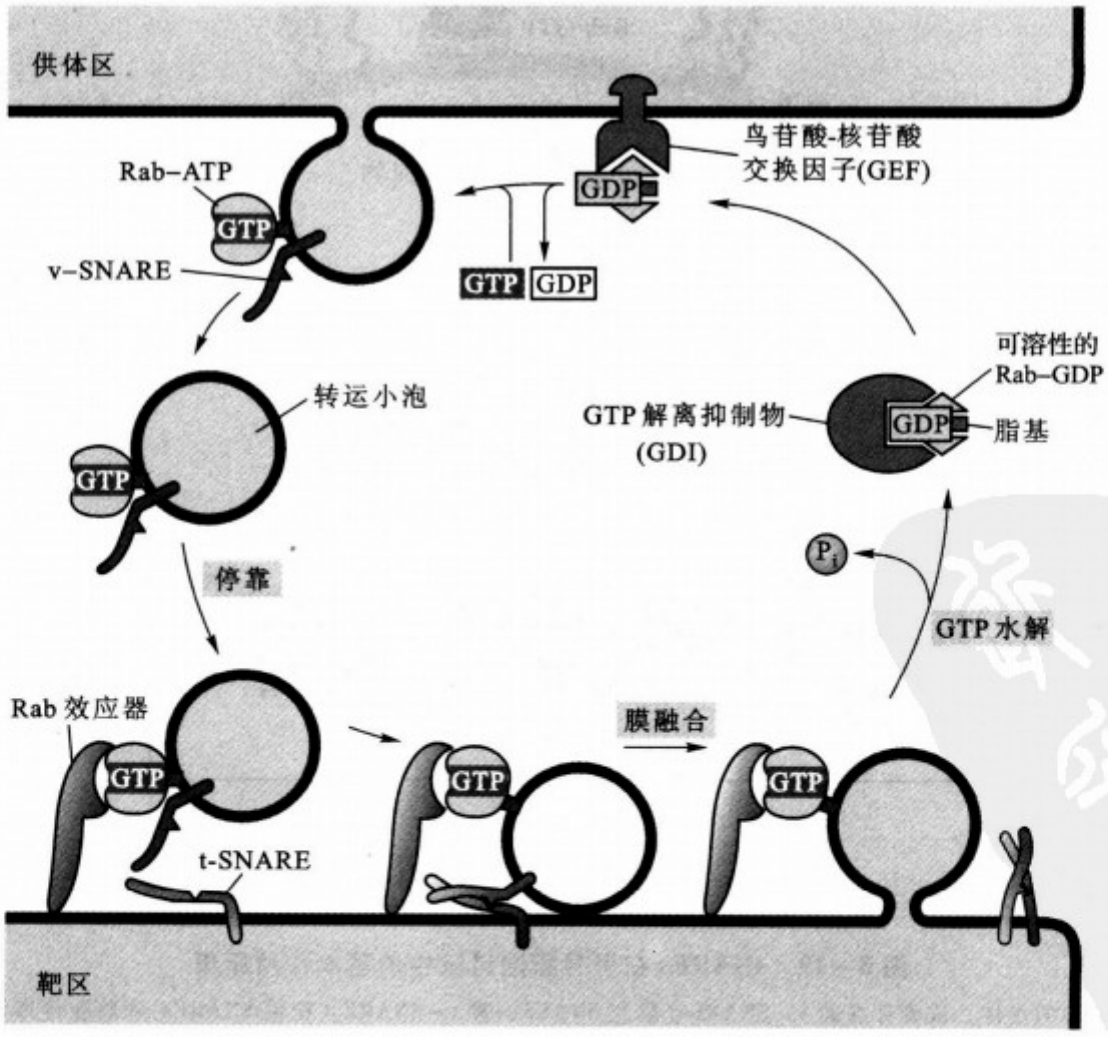


图 8－21　Rab 蛋白在协助小泡转运中的作用图解

三、高尔基复合体参与胞内膜泡运输的途径

下面我们将分别简单介绍一下由高尔基复合体参与的胞内膜泡运输的几个膜泡运输。

1. 从内质网向高尔基复合体的膜泡运输

在内质网上合成的蛋白质，以 COPⅡ有被小泡的方式被运送到高尔基复合体进行加工、分拣和包装（图 8－22）。内质网的特定区域（无核糖体附着区）将所合成的蛋白质等包入到以出芽方式形成的膜泡中，不断地与高尔基复合体的形成面膜融合。所形成的膜泡对被运送物没有特异的选择性。但在内质网上进入膜泡的蛋白质必须是已正确折叠和正确装配的，而那些还未完全包装好或错误折叠的蛋白质则不能进入运输膜泡，还需要留在内质网腔中。还未完全装配好的蛋白质一旦完成装配，便可被包装入膜泡中。那些折叠错误的蛋白质需要进行纠正修饰，这种纠正工作是由内质网中的一种称为免疫球蛋白重链结合蛋白（immunoglobulin heavy chain－binding protein，BiP）的分子伴侣来完成的。在结构上 BiP 与 hsp70 蛋白（参见第十六章）相似，BiP 蛋白也具有识别折叠错误蛋白质的能力，它将蛋白质重新折叠成正确的构象后，才能被包装进膜泡。如果在 BiP 的帮助下仍不能折叠成正确构象，则会在内质网腔中被降解掉。但需要说明的是，分子伴侣在蛋白质正确折叠变化中仅起辅助作用，起决定作用的还是肽链的一级结构。由此可见，内质网的特定区域在将合成的蛋白质包装成膜泡时，对合成物具有严格的检验和筛选功能，以确保运往高尔基复合体的蛋白质质量。

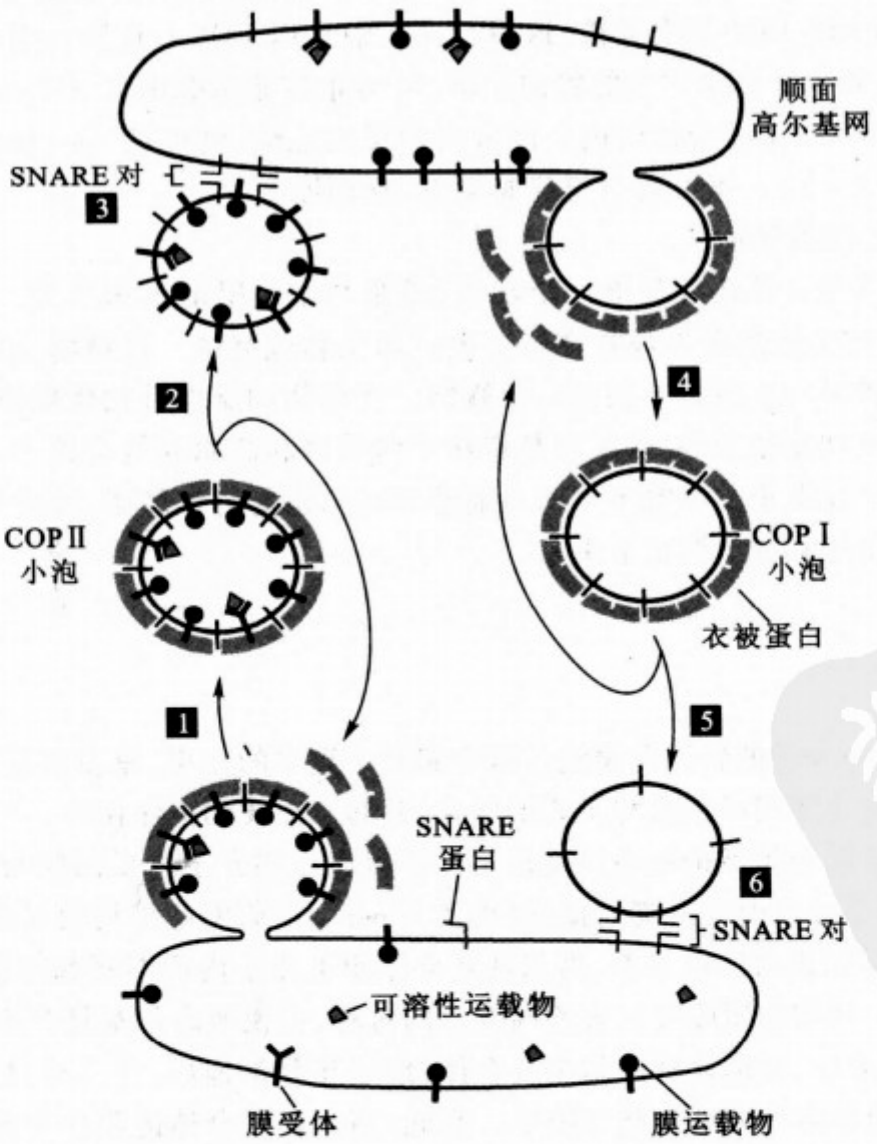


图 8－22　内质网与高尔基复合体之间的膜泡运输

2. 分泌小泡的外排运输

在高尔基复合体上加工过的各种蛋白质,经分拣包装成分泌小泡后,要分别运送至各自的命运地。分泌小泡的运输主要有三种途径:① 溶酶体酶经高尔基复合体的单独分拣和包装,以有被小泡的形式运往溶酶体。② 分泌蛋白被包装成分泌泡,以有被小泡的形式运往细胞质膜或分泌到细胞外。③ 其余的部分蛋白被包装成分泌小泡后,暂时贮存在细胞质中,一旦需要,再被释放到细胞外,如贮存胰蛋白酶和肽激素的分泌小泡。

其中,从高尔基复合体向细胞表面转运的运输膜泡,其形成的分子机制至今仍不太清楚,但比较确定的是该过程涉及了一个依赖于脂质的机构。此机构包括磷脂酰肌醇 -4 - 磷酸(phosphatidylinositol - 4 - phosphate,PIP)[磷脂酰肌醇 -4,5 - 二磷酸(PIP_2)的前体物]。在酵母中,PIP 发挥一个直接作用,但其在哺乳动物中的作用机制及其作用靶点至今仍未鉴定出来。有些学者已经在哺乳动物中鉴定出了 PIP 的两个效应物:四磷酸接头蛋白 1 和 2(FAPP1 和 FAPP2)。这两种蛋白均定位分布在反面高尔基网区的新生膜泡上,并通过其 plekstrin 同源功能域(PH domain)与 PIP 以及一些小 GTPase ADP - 核糖基化因子(ADP - ribosylation factor,ARF)发生相互作用。置换或损坏 FAPPs 均会抑制货物向质膜的转运,而且 FAPP - PH 的过度表达也会削弱运输膜泡的裂开。因此,FAPPs 是一个 PIP - 和 ARF - 调控机构的主要成分,该机构能调控高尔基复合体下游组成性运输膜泡的形成。

3. 从高尔基复合体向内质网的膜泡运输

最近的研究发现,在内质网和高尔基复合体之间,除自内质网到高尔基复合体方向的膜泡运输外,还存在由高尔基复合体向内质网方向的膜泡运输,这种反向运输是以 COP Ⅰ 有被小泡的形式沿着微管进行的。实验证明,从内质网到高尔基复合体方向的膜泡运输,可为布雷菲尔德菌素 A(brefeldin A)(有被小泡衣被形成之抑制剂)所抑制;而高尔基复合体向内质网方向的反向运输,则可被 nocodazole[甲基 -5(2 - 噻吩 - 羰基) -1H - 苯丙咪唑 -2 - YL - 氨甲酸](微管抑制剂)所阻断。

4. 分泌形成植物细胞壁的物质

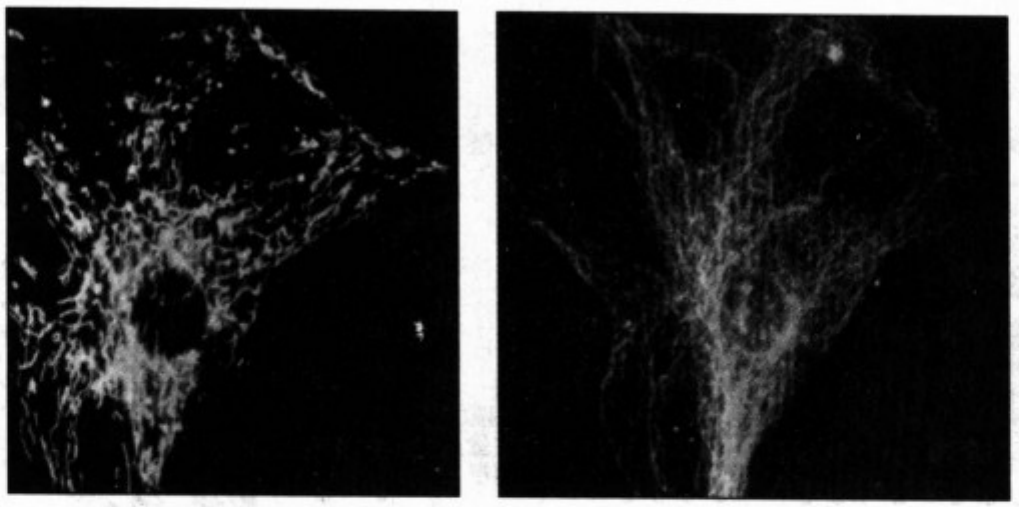
在植物细胞里,高尔基复合体还有另外一个功能,就是与细胞壁的沉积有关。植物细胞壁含有的多糖(果胶质、半纤维素)和蛋白质是在高尔基复合体上进行加工和包装的。在植物细胞中,高尔基复合体合成和分泌多种多糖,多数多糖呈分支状且有很多共价修饰。在植物细胞典型初生壁形成的过程中有数百种酶参与,除少数酶共价结合在细胞壁上外,多数酶都存在于内质网和高尔基复合体中。有许多细胞,当它们快速生长新细胞壁的物质时,在电子显微镜下可明显地看到高尔基复合体膨胀,随后许多小泡出现,它们带着这些物质,经细胞外排作用运到壁上沉积下来。

四、膜的转化

高尔基复合体在细胞内物质的转运和膜泡运输中起到了重要的作用,是膜泡运输中的“中继站”。在转运物质的过程中,高尔基复合体同时还参与了膜的转化,并起了重要的枢纽作用。

前面已经提到,高尔基复合体无论是在厚度还是化学组成上均介于内质网膜与细胞质膜之间。高尔基复合体顺面网状结构膜的厚度与内质网膜的接近(约为 6 nm),反面网状结构膜厚度与细胞质膜相似(约为 10 nm)。从膜磷脂、胆固醇和蛋白质组分看,高尔基复合体膜也介于内质网膜和细胞质膜之间。可见,膜由内质网到高尔基复合体,再到细胞质膜存在着逐渐变化的过程,也说明高尔基复合体与膜的转化有着密切关系。新的膜在内质网上合成后,被转移到高尔基复合体,经过充分修饰后,在外排过程中高尔基复合体小泡同细胞质膜融合,修饰过的膜即加入到细胞质膜中。因此,高尔基复合体的膜在形成面近似于内质网膜,而在成熟面则近似于细胞质膜,介于二者之间的潴泡膜则呈逐渐过渡的形态。

细胞质膜的膜蛋白和分泌蛋白都是在糙面内质网上合成,在它们的转运过程中,伴随着膜的转化。在膜



A　　B

图 10－5　培养的哺乳动物细胞中线粒体的分布与微管的对应关系(Alberts B,2002)

A. 用线粒体的特异性活体染料 rhodamine123 所显示出的线粒体分布图

B. 用微管蛋白抗体对同一细胞进行免疫荧光染色所显示出的微管分布图

第二节　线粒体的超微结构

在电镜下,线粒体具有基本相同的结构,即都是由双层膜围成的一个封闭的香肠状囊式结构。在三维空间结构上,线粒体的结构由外膜、内膜、膜间隙和基质 4 个部分组成(图 10－6)。膜间隙又称为外室,基质又称为内室。

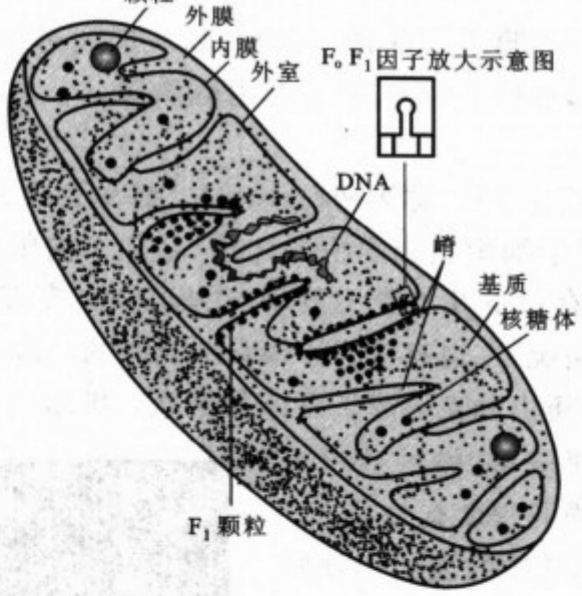


图 10－6　线粒体三维结构模式图解

线粒体在超微结构上可分为外膜、膜间隙、内膜和基质 4 部分。内膜内褶形成嵴,大大扩大了内膜面积;嵴在基质面结合有许多球形 ATP 酶颗粒。方框中示 F_1 颗粒的头部和膜部

一、线粒体外膜

外膜为包围在最外面的一层单位膜,厚约 6 nm,比较光滑,其上分布有整齐排列的圆柱体结构,由孔蛋白(porin)组成,圆柱体整体上呈筒状,中央有小孔,孔径 2～3 nm,允许相对分子质量 5 000 以下的小分子穿过小孔进入外室(图 10－7)。

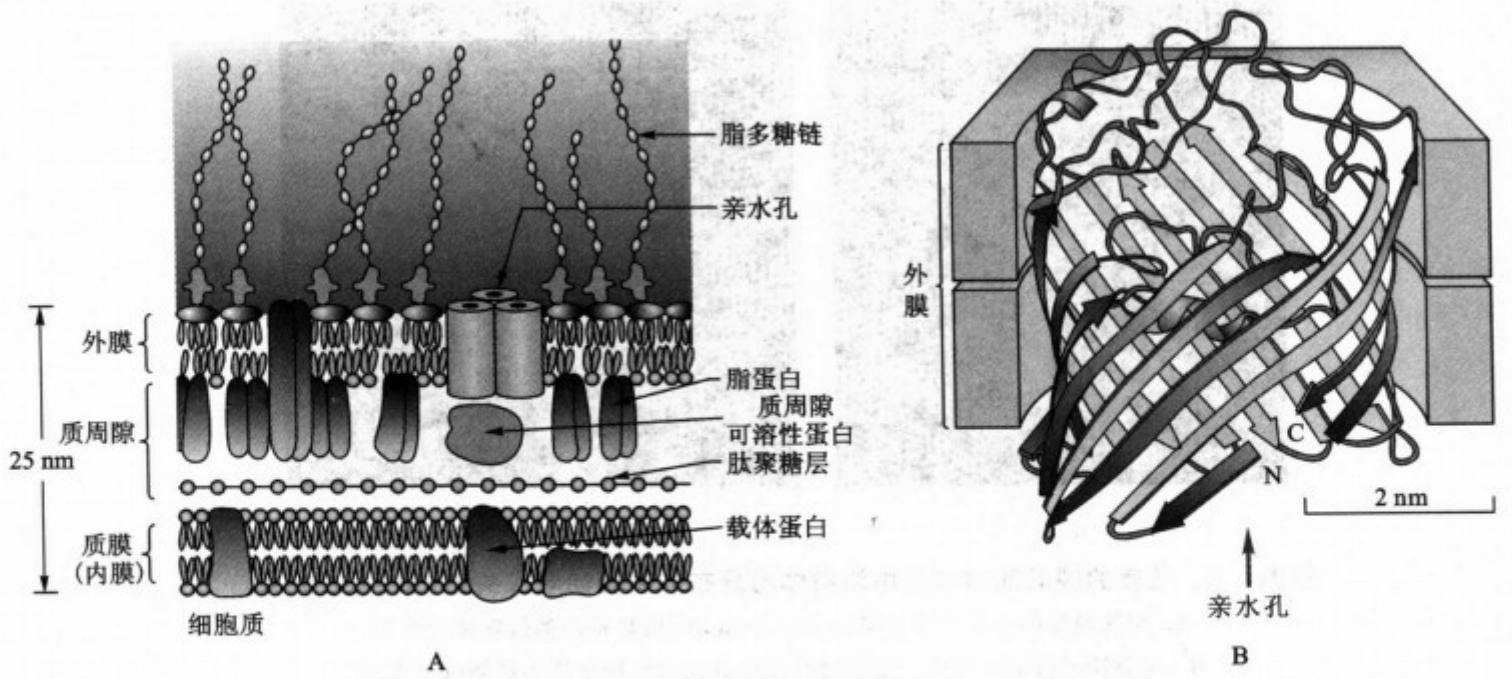


图 10-7 阴性菌由孔蛋白单体形成的圆筒状孔道

根据 X 线晶体分析绘制出的红细菌(*Rhodobacter capsulatus*)外膜孔蛋白三维结构模式图,该蛋白是由 16 股 β 折叠片围成一穿膜充水通道所组成(B)。3 个孔蛋白分子组成三体结构,各形成一通道(A)。线粒体外膜中也具有这种孔蛋白通道结构

二、线粒体内膜

内膜略厚于外膜,厚 6 ~ 8 nm,与外膜不同的是,内膜对物质的通透性很低,只让一些相对分子质量为 $0.11 \times 10^3 \sim 0.15 \times 10^3$ 的不带电荷的小分子穿过,如水和丙酮酸等。一些较大的分子则必须经由专一的运载系统才能穿膜。

内膜向线粒体内室伸出许多褶皱或小管,称为嵴(cristae)。嵴的存在大大扩大了内膜的面积。据计算,大鼠肝细胞线粒体嵴的面积约相当于细胞质膜面积的10倍,增加了内膜的代谢效率。不同类型的细胞中,嵴的形状与排列方式也不同。一般有如下几种类型的嵴:①板层状:多存在于高等动物细胞中,嵴呈板层状,且多垂直于线粒体的长轴,少数情况下,也有平行于线粒体长轴的。② 管状:嵴呈管状,多存在于原生动物和大多数植物细胞中。此外,有的嵴由分支形成了复杂的网状。细胞的功能状态不同,嵴的数量也不同。一般需能较多的细胞中,线粒体数量较多,嵴的数量也多。嵴的数量与线粒体氧化活性的强弱程度有关。

内膜表面不光滑,嵴朝向线粒体基质的表面上规则地排列有许多圆球状颗粒,称为基本颗粒(elementary particle)或 F_1 颗粒(F_1 因子),由于它具有 ATP 酶活性,故又称为 F_1 - ATP 酶。利用磷钨酸做负染色时,在电镜下这种颗粒清晰可见,它是通过细柄与内膜相连(图 10-8)。膜中与 F_1 因子相结合的蛋白质结构称为 F_0 因子。因此 F_1 和 F_0 因子便构成了一个大的蛋白质复合物,称为 F_0F_1 - ATP 酶或 ATP 合成酶(ATP synthetase)。ATP 合成酶在氧化磷酸化中起偶联作用,可将 H^+ 梯度势能转换为 ATP。

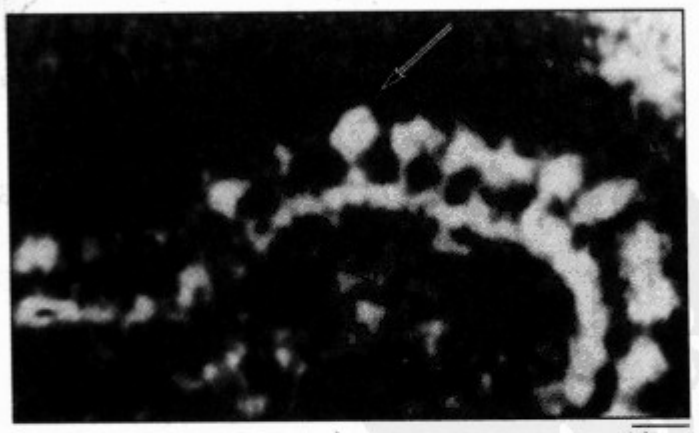


图 10-8 线粒体内膜上 F_1 颗粒负染色电镜图

牛心线粒体局部负染色电镜图。箭头所指的圆形颗粒为内膜内表面上的 F_1 颗粒,通过细的柄与内膜相连

三、膜间隙

内膜和外膜之间有一宽 6 ~ 8 nm 的较小间隙，称为膜间隙（intermembrane space）。但有时某些部位的内、外膜紧密接触，没有膜间隙，为细胞质基质中所合成的蛋白质进入线粒体的部位；但在呼吸活跃时，间隙扩大，并充满无定形液体。液体中含有一些可溶性酶类、底物和辅助因子。嵴内所包围的空间又称为嵴内隙（inner cristae space），与膜间隙相通，实际上是膜间隙的一部分。

四、线粒体基质

基质为由内膜所包围的空间，其内充满匀质的胶状物质，含有蛋白质、脂质和一些有形成分。其中的蛋白质包括许多酶类，如催化三羧酸循环、脂肪酸氧化和丙酮酸氧化等有关的酶类。有形成分主要为一些丝状物质、核糖体及一些致密颗粒状物质。丝状物质主要为环状 DNA 和 RNA，所含核糖体在不同物种的细胞中大小不同，如在酵母中为 70 S，在哺乳动物中为 55 S；致密颗粒状物质中含有 Ca^{2+}、Mg^{2+} 或 Zn^{2+} 等，其中含有 Ca^{2+} 的颗粒状物质可能是磷酸钙的沉积物，功能与贮积 Ca^{2+} 有关，也可结合 Mg^{2+}，而线粒体本身又是一个 Ca^{2+} 贮存器，在一定程度上能控制细胞质中的 Ca^{2+} 浓度。

第三节　线粒体的化学组成与酶的定位

一、线粒体各部分的分离

线粒体是细胞内一种非常微小的细胞器，要对其各部分进行化学分析，首先必须将其各部分分离开来。完整的线粒体通过差速离心便能分离出来，而各种亚线粒体成分则需要利用密度梯度离心来进行分离。

分离外膜一般有两种方法，一种是通过低渗处理，让线粒体吸水膨胀，直到把外膜胀破，然后使剩下的内膜和基质收缩；另一种是使用两种去垢剂——毛地黄苷（digitonin）和 Lubrol。毛地黄苷可使完整的内膜与外膜分开。完整的内膜和基质又称为线粒体质体（mitoplast）。外膜很轻，要用强离心力和低的密度梯度才能分离出。外膜与内膜分开后，便可分别对其酶系统进行定位和定性研究。去掉外膜后，线粒体质体仍能进行氧化磷酸化活动，说明氧化磷酸化酶系存在于线粒体的内膜上。去垢剂 Lubrol 又可进一步使线粒体质体的内膜与基质分离。线粒体各部分用去垢剂分离的过程图解如下（图 10 - 9），利用这种方法，可将线粒体各部分分离出来并进行生化定性分析。

二、线粒体的化学组成

线粒体的化学成分主要是蛋白质和脂质，此外还含有 DNA 和 RNA。其中，蛋白质的含量占线粒体干重的 65% ~70%，脂质仅占 25% ~30%。蛋白质和脂质在线粒体外膜和内膜中的分布量有很大差异，一般来说，外膜中蛋白质和脂质各占 50%；而内膜中蛋白质占 80%，脂质占 20%，且大部分蛋白质系 ATP 酶复合物。内膜的蛋白质/脂质高比值的特点在线粒体的生物学功能上具有重要的意义。以大鼠肝线粒体为例，内膜蛋白为整个线粒体蛋白质含量的 21%，外膜蛋白占 6%、膜间隙蛋白占 6%、其余的 67% 均存在于线粒体基质中。线粒体中的蛋白质又可分为可溶性和不溶性两类，可溶性蛋白多为线粒体基质中的酶和一定数量的膜内在蛋白质；不溶性蛋白多为膜的必要成分，其中一部分为结构蛋白，一部分为酶蛋白。

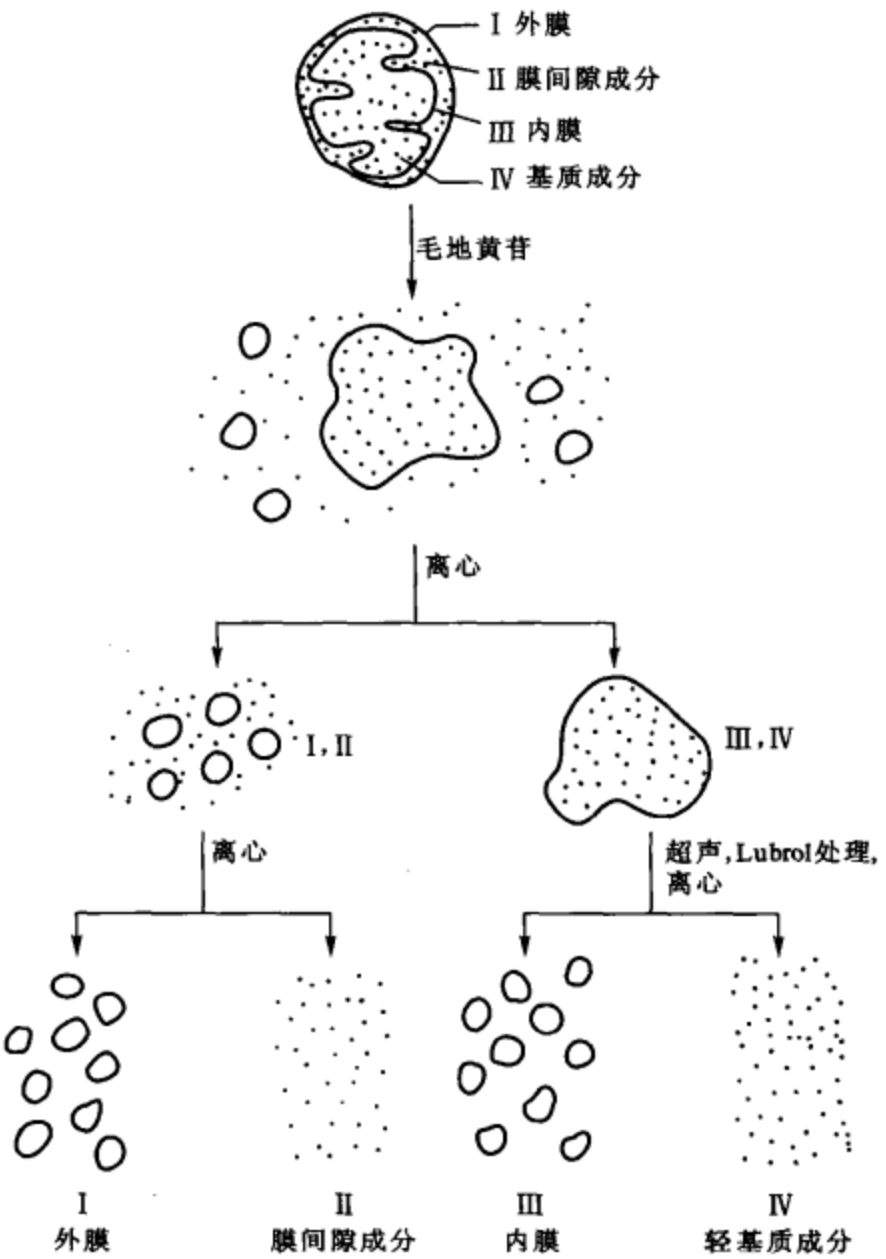


图 10-9 利用去垢剂对线粒体各部分结构的逐级分离图解(自 Avers C J)

线粒体中脂质含量仅为 25% ~30%,其中在大部分是磷脂。磷脂中主要是卵磷脂、磷脂酰乙醇胺和心磷脂,还有少量的磷脂酰肌醇及其他胆固醇类。这些磷脂类物质在整个电子传递中起重要作用。一般,外膜含胆固醇和磷脂比内膜高。

除蛋白质和脂质外,线粒体还有许多辅酶、维生素、金属离子(如 K^+、Na^+、Mg^{2+}、Fe^{2+}、Zn^{2+}、Cu^{2+}等)和线粒体 DNA、RNA 以及核糖体等。

三、线粒体中各种酶的定位

线粒体中已被确认的约有 120 多种酶,分布在各个结构组分中。其中 37% 是氧化还原酶,10% 是合成酶,水解酶不足 9%。由于线粒体各部位的功能不同,因此所含的酶也不同。一般说来,电子传递链和氧化磷酸化的酶存在于内膜中;参与三羧酸循环、脂肪酸氧化和丙酮酸氧化的酶存在于线粒体基质中。如外膜的特征酶是单胺氧化酶,膜间隙的特征酶是腺苷酸激酶,内膜的特征酶是细胞色素氧化酶,线粒体基质的特征酶是苹果酸脱氢酶。

分布在膜间隙中的酶如腺苷酸激酶等较易用盐溶液提取出来;存在于基质中的酶蛋白需要用机械的方

二、类囊体

类囊体膜也是由脂双分子层组成的单位膜，内嵌有多种蛋白质分子。在类囊体膜中，蛋白质约占 60%，脂质仅占 40%。

1. 脂质

类囊体膜中的脂质包括半乳糖、叶绿素，类胡萝卜素，以及二酰甘油、甾类、磷脂、硫酸脂等，其中乳糖脂约占总膜的 40%。但是，基粒类囊体膜与间质类囊体膜在化学组成上又有量的差别（表 11－1）。

表 11－1　间质片层和基粒片层的主要成分

成分	间质片层	基粒片层
总叶绿素	278	401
叶绿素 a	238	281
叶绿素 b	40	130
P_{700}	2.5	0.6
β－胡萝卜素	21	17
叶黄素	10	29
紫黄质	15	20
新叶黄素	8	16
磷脂	76	66
单半乳糖甘油二酯	231	214
二半乳糖甘油二酯	172	185
硫酸脂	65	59
细胞色素 b	1.0	3.4
细胞色素 f	0.5	0.7
锰	0.3	3.2

注：表中数据为各种成分对每克膜蛋白的相对微摩尔数值。

2. 蛋白质

类囊体膜中的蛋白质可分整合膜蛋白（integral membrane protein）和边周膜蛋白（peripheral membrane protein）两类。整合膜蛋白镶嵌在脂双分子层中，提取比较困难。类囊体膜向间质的游离面，边周膜蛋白较多，而相邻类囊体的贴靠面上则较少。F_1因子即为一边周膜蛋白。还有一些蛋白质系与光合作用的光反应（ATP 产生和还原物的形成）有关的酶。

F_1因子呈球形，直径为 10 nm，相对分子质量为 325×10^3，很易为 EDTA 洗脱。F_1因子由 α、β、γ、δ 和 ε 共 5 种肽链亚基组成，其相对分子质量分别为 59×10^3、56×10^3、37×10^3、17×10^3 和 13×10^3。它的激活需要有巯基化合物如二硫苏糖醇的存在，同时还需要有 Mg^{2+}，它的活性不为寡霉素所抑制。

类囊体膜中的整合膜蛋白均为电子或质子的载体蛋白，主要有细胞色素、质体醌、质体蓝素、铁氧化还原蛋白、黄素蛋白及 PSⅠ、PSⅡ等。这些蛋白质与膜结合牢固，须用去垢剂提取，先把色素和脂质去掉后，再用阴离子去垢剂十二烷基硫酸钠（sodium dodecyl sulphate，SDS）提取蛋白质。经 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分

析，发现有 20 余种多肽，相对分子质量介于 10×10^3 ~ 100×10^3 间。如果事先不去掉色素，用 SDS 凝胶电泳可分离出两种叶绿素 - 蛋白质复合物（chlorophyll - protein complex，CP），即 CP Ⅰ 和 CP Ⅱ。CP Ⅰ 与光系统 Ⅰ（photosystem Ⅰ，PS Ⅰ）的活性有关，约由 12 种多肽组成，占总膜蛋白的 28%，CP Ⅰ 中的叶绿素 a 的含量较高（图 11 - 5），叶绿素 a 与叶绿素 b 之比为 12∶1。CP Ⅱ 与光系统 Ⅱ（photosystem Ⅱ，PS Ⅱ）的活性有关，是一种主要的叶绿素复合物，约由 16 种多肽组成，占总膜蛋白的 50%，CP Ⅱ 的叶绿素 a 与叶绿素 b 之比为 1∶1。PS Ⅱ 与PS Ⅰ 在结构上不同，PS Ⅱ 含有 2 个整合蛋白（D1 和 D2）、一对特殊的叶绿素 a 分子（P_{680}）和其他电子载体，其腔面结合有产氧复合物（图 11 - 6）。

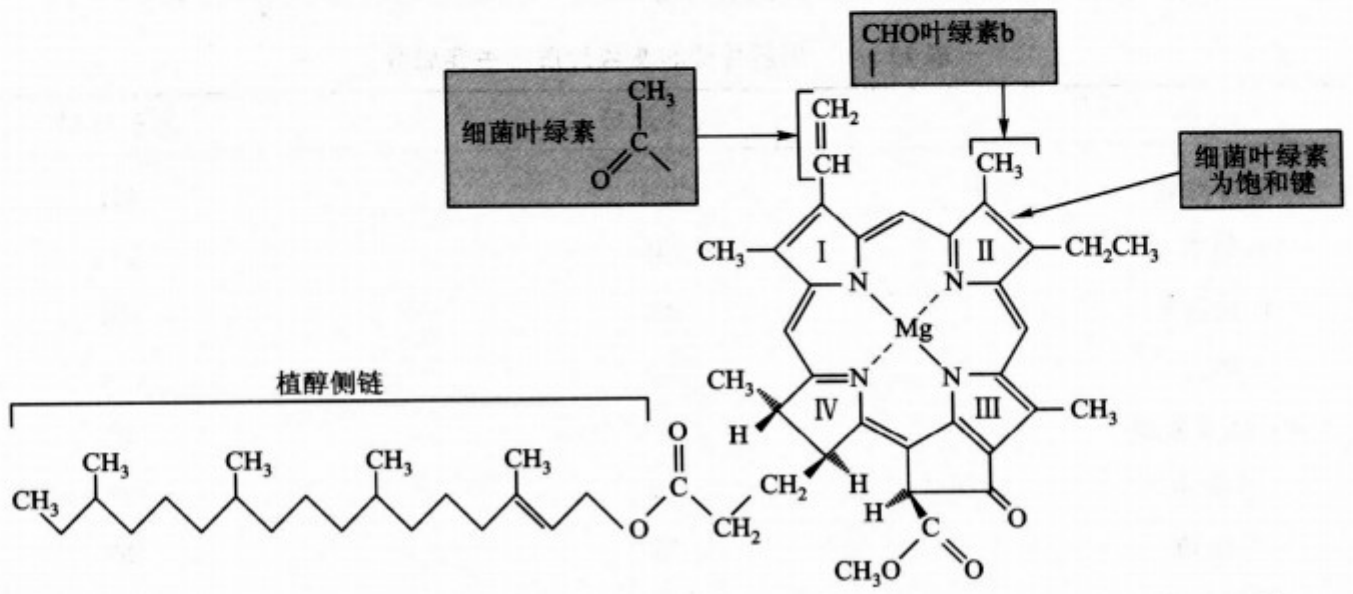


图 11 - 5　叶绿素 a 的分子的结构

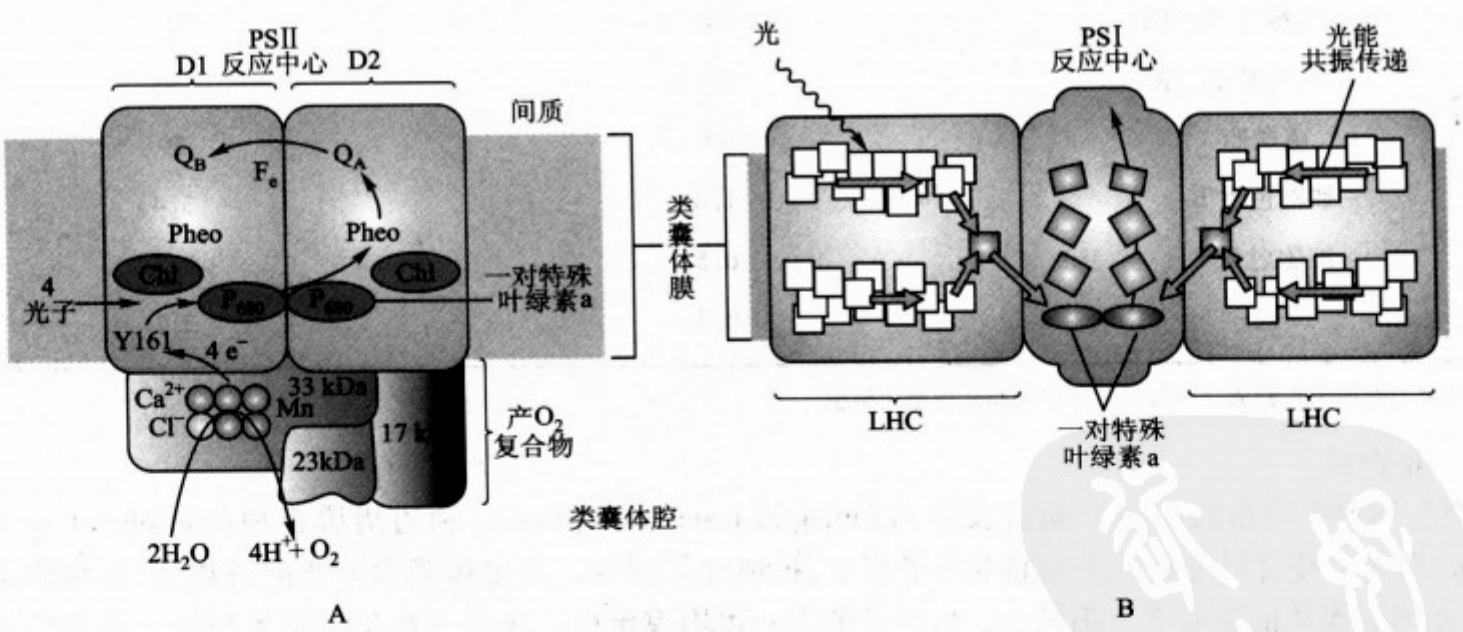


图 11 - 6　光系统 PS Ⅱ 和 PS Ⅰ 的结构示意图（Lodish H et al，2004）

A. 光系统 Ⅱ 反应中心包括两种整合蛋白——D1 和 D2，特殊的一对叶绿素 a 分子和其他电子载体。这些成分和类囊体膜腔面的一种产氧复合物结合在一起。吸收光子时，激发一对叶绿素 a 分子，向位于类囊体膜间质面的醌（Q）提供一个电子

B. 以 PS Ⅰ 为例，捕光复合物（LHC）吸收光能，通过电子共振传递从一个叶绿素分子传递到反应中心

此外，类囊体膜中的内在蛋白还有细胞色素、质体醌（plastoquinone）、质体蓝素（plastocyanin）（含有铜的蛋白质）和铁氧化还原蛋白（ferredoxin）（属铁硫蛋白）以及黄素蛋白（铁氧化还原蛋白 $NADP^+$ 还原酶）。细胞色素按光谱可分为 4 种：细胞色素 553（f）、细胞色素 563（b_6）、细胞色素 b - 559HP（高电位型）和细胞色素

b－559LP(低电位型)。

三、间质

类囊体的片层结构均是悬浮于叶绿体间质中。间质主要为一些可溶性蛋白成分,其中核酮糖 1,5－二磷酸羧化酶(RuBPcase)大约占 60%。RuBP 羧化酶(相对分子质量为 550×10^3)由 8 个大亚基(相对分子质量为 53×10^3)和 8 个小亚基(相对分子质量为 14×10^3)构成,每个大亚基上均含有一个催化部位和一个调节部位(图 11－7)。间质中还含有一些有形成分,如核糖体、DNA、RNA、淀粉粒、质体小球和植物铁蛋白(phytoferritin)等。叶绿体间质中的核糖体大小为 70 S,DNA 的含量低,每个叶绿体中为 $10^{-15} \sim 10^{-14}$ g。约占叶绿体干重的 0.03%。叶绿体 DNA 为环状分子,长约 150 nm,每个叶绿体中含有 20～60 个拷贝。DNA 分子通常总是靠近或附着在叶绿体内膜上。间质中含有的 RNA,大部分为装配成核糖体的 rRNA,其他为 mRNA 和 tRNA。

图 11－7　RuBP 羧化酶丝带模式图

由红螺旋菌分离出的 RuBP 羧化酶的丝带模式图,活性部位有一个赖氨酸残基,在活性酶中被羧化为氨基甲酸

四、电子载体在类囊体膜中的分布

类囊体膜也具有两种属性,即流动性和不对称性。膜的不对称性除了表现在外表面有外在蛋白分布外,还表现在膜内在蛋白中电子传递载体的不对称排列。用免疫学方法证明,PS Ⅰ的电子受体(铁氧化还原蛋白、铁氧化还原蛋白－NADP 还原酶)位于膜的外半层,而 PS Ⅰ的电子供体(细胞色素 b_6f 复合物和质体蓝素)则位于膜的内半层(图 11－8)。

大部分叶绿素分子是和蛋白质结合在一起,形成叶绿素－蛋白质复合物,即光系统,分为光系统Ⅰ(PS Ⅰ)和光系统Ⅱ(PS Ⅱ)。光系统含有捕光复合物(light－harvesting complex,LHC)(又称天线复合物,antenna complex)和反应中心(reaction center)两部分。LHC 由蛋白质和几百个叶绿素分子(叶绿素 a 和叶绿素 b,主要为叶绿素 a)构成,此外还有类胡萝卜素,它所含的叶绿素量为类囊体叶绿素总量的 40%～60%。反应中心也是由蛋白质－叶绿素组成的穿膜复合物,其中有一对特殊的叶绿素 a 分子,其势能较低,可比其他叶绿素 a 分子吸收较长波长的光能,它接收光量子,放出激发电子,电子被传递给化学受体——醌。PS Ⅰ的反应中心叶绿素 a 分子为 P_{700}(P 代表色素;700 为吸收光波波长,单位为 nm)。PS Ⅱ的反应中心叶绿素 a 分子为 P_{680}。

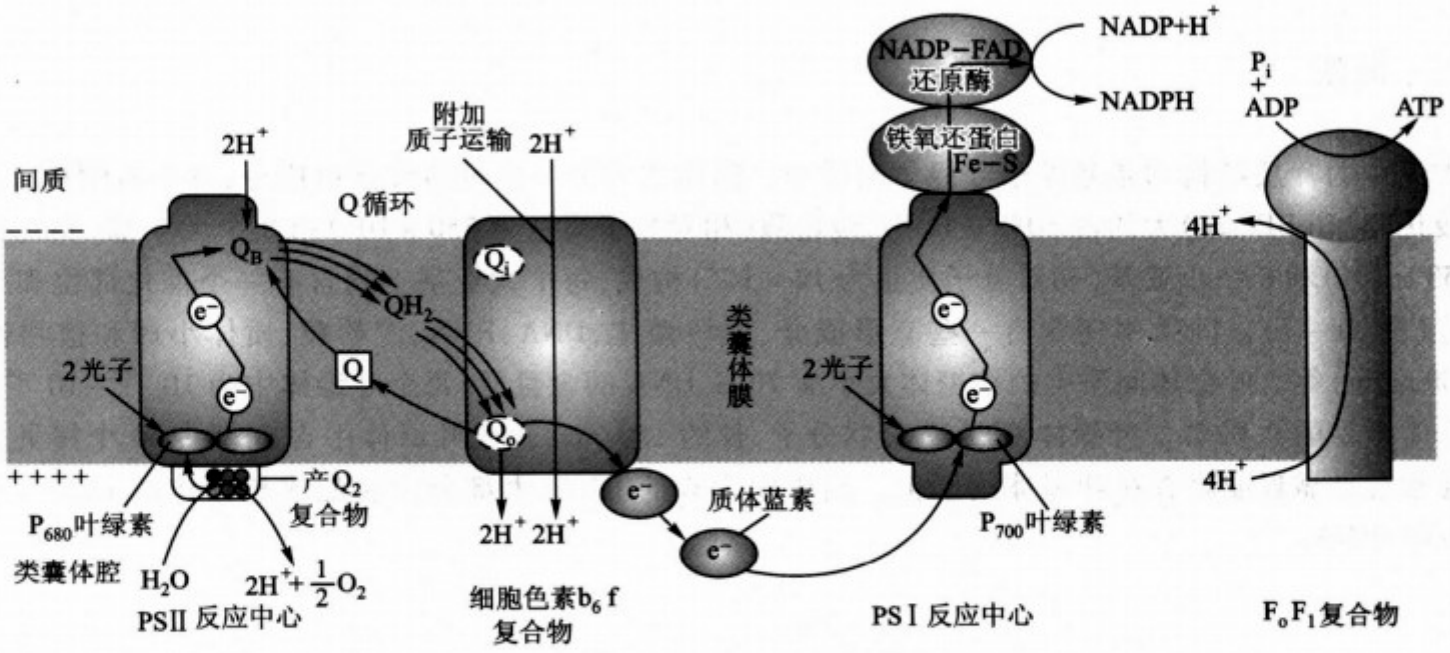


图 11－8　类囊体膜上各复合物的分布(Lodish H et al,2004)

PSⅡ主要分布在基粒类囊体膜背向原生质断裂面上的叠置区中(EFs),正常情况下,有 80% ~85% 分布在 EFs 上,只有 15% ~20% 分布在 EFu 上。而 PSⅠ则在基粒和间质类囊体膜上均有分布,且主要分布在 EFu 上(图 11－9)。在基粒类囊体膜的叠置区,含有 PSⅡ的颗粒横穿类囊体膜。

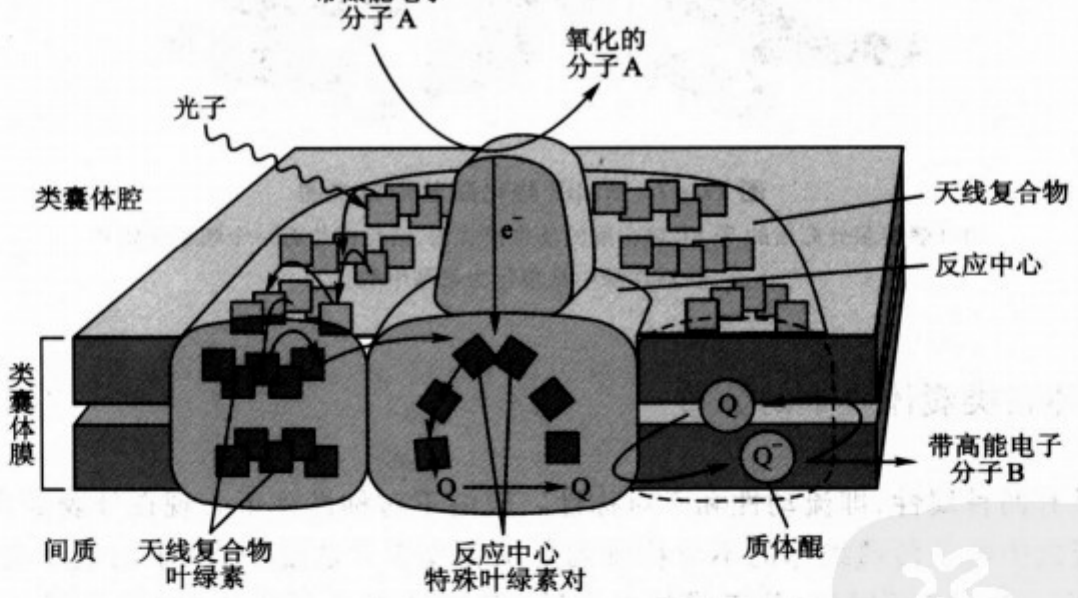


图 11－9　捕光复合物和反应中心的结构(Alberts B et al,2004)

第四节　光合作用

一、光合作用的基本过程

光合作用是把光能转化为化学键能的过程。光合作用的总反应式可表示为:

$$nH_2O + nCO_2 \longrightarrow [CH_2O]_n + nO_2$$

然而,这一总反应过程所涉及的变化是极其复杂的。光合作用总过程可分为 4 个阶段:第Ⅰ阶段,吸收

细胞内成对存在的两个中心粒总是在一端相互垂直排列。每一中心粒的直径为0.16～0.23 μm,长度一般为0.16～5.6 μm,差别较大。三联体包括3条微管,由内向外分别被编号为A、B、C(或1、2、3)亚丝,3条微管平行排列成片状三联体结构,只有A管是完全的微管且与中心粒的轴心向外伸出的辐射状的细丝相连。9组三联体按一定的角度规则排列,形成了风车状。三联体之间有细丝相连,且在每一三联体的外侧均有被称为随体的致密物质存在(图12－18)。

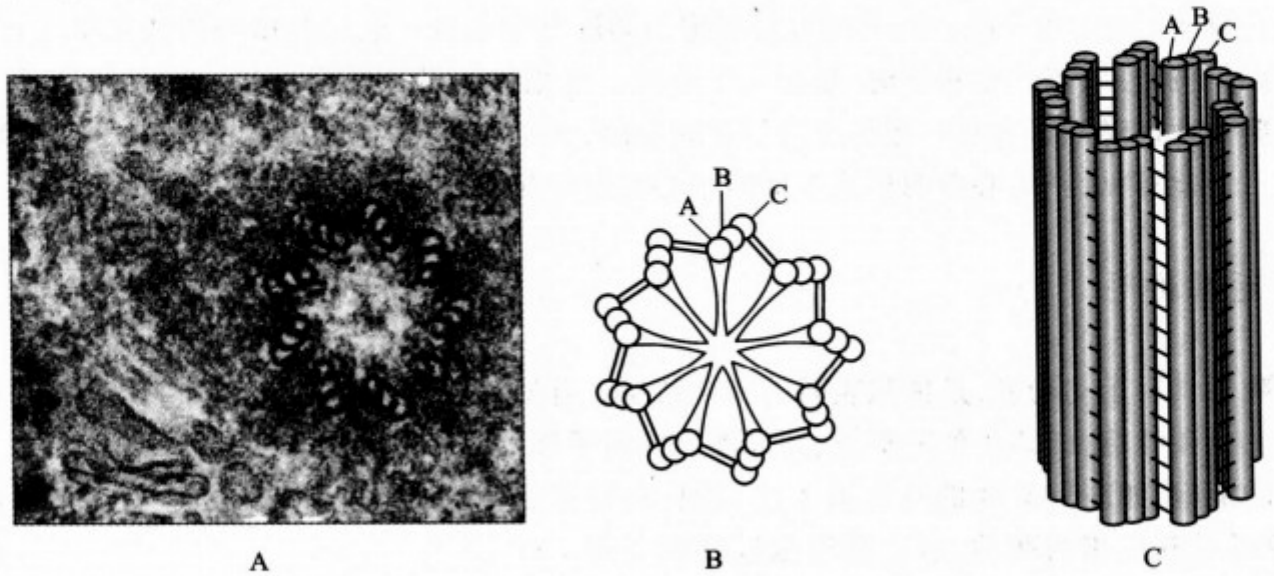


图12－18　中心粒的横切面和立体结构(Gerald Karp,2002)

A. 中心粒结构横切面的电镜图　B. 中心粒结构横切面图解　C. 立体结构模式图

(二) 中心粒的发生

在中心粒周围物质中含有数百个由13个γ微管蛋白和其他蛋白质构成的γ微管蛋白环状复合体(γTuRC)。每一个γTuRC是一条微管形成的起点,αβ微管蛋白二聚体以一定的方向添加到γ微管蛋白上。这样,每条微管的起始端便埋藏在中心粒周围物质中,而以正端向外生长(图12－19)。γTuRC是微管生成的真正的诱导起点,起"晶种"的作用,而中心粒不起决定作用。实验表明,只要有γTuRC存在即可引导微管生长,而且所需要的微管蛋白的浓度要比在体外低得多。由此可见,植物细胞中无中心粒,并不能证明无微管组织中心。

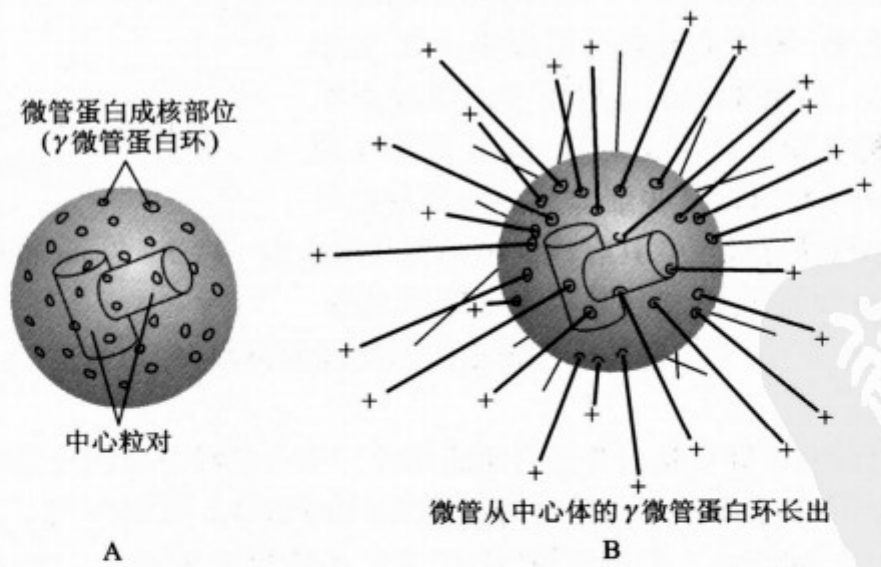


图12－19　中心粒中的γ微管蛋白环与微管生长的关系图解(Alberts,2002)

A. 中心体中的无定形基质中含有γ微管蛋白环,它是微管生长的起始部位

B. 附着有微管的中心体,微管的负端(－)埋藏在中心体中

中心粒在细胞内具有自我装配的能力。在分裂后的子细胞中,一对中心粒在一端互相垂直排列;到了G_1期后,两中心粒略微分开;进入S期后,在每一中心粒的近端附近出现一短的中心粒,称为前中心粒(pro-

centriole)；至分裂前期，前中心粒延长，从而形成两个成熟的中心粒。在装配时，首先形成由 9 条单丝微管围成的环，9 条单丝即成为将来的 A 亚丝；然后，B 亚丝再以“C”字形（横切面）装配到 A 亚丝上；最后，“C”字形的 C 亚丝再装配到 B 亚丝上，此时三联体装配完成，形成了前中心粒。前中心粒一旦形成，便进一步延长（直径不变），直至形成成熟的中心粒。

成熟中心粒并不是新中心粒形成的先决条件，在无中心粒的条件下，也可形成新的中心粒。例如，丽藻、蕨类植物和古裸子植物（如苏铁）等，其所有的细胞中均没有中心粒。但这些植物的特定细胞可以产生带鞭毛的精子，这些细胞在临近产生精子时，出现了中心粒。又如原生动物纳氏虫属（*Naegleria*），能以变形虫和自由游动的鞭毛虫两种状态生存。当处于变形虫状态时，无中心粒；而当向鞭毛虫转变时，在 30 min 内便能形成中心粒。由此可见，新中心粒的形成与成熟中心粒存在与否没有必然的联系。

二、纤毛和鞭毛

纤毛和鞭毛具有运动功能，是细胞表面的特化结构。有的细胞靠纤毛或鞭毛运动在液体中穿行，如原生动物中的鞭毛虫和纤毛虫、某些单胞藻类、高等动物的精子等。有的带纤毛的细胞，如高等动物的呼吸道上皮细胞，本身固定不动，而是靠纤毛有规律的摆动，运送物质越过细胞表面。纤毛摆动的频率相当高，如蛙喉上皮的纤毛每秒钟可摆动 10 ~ 17 次（图 12 - 20）。

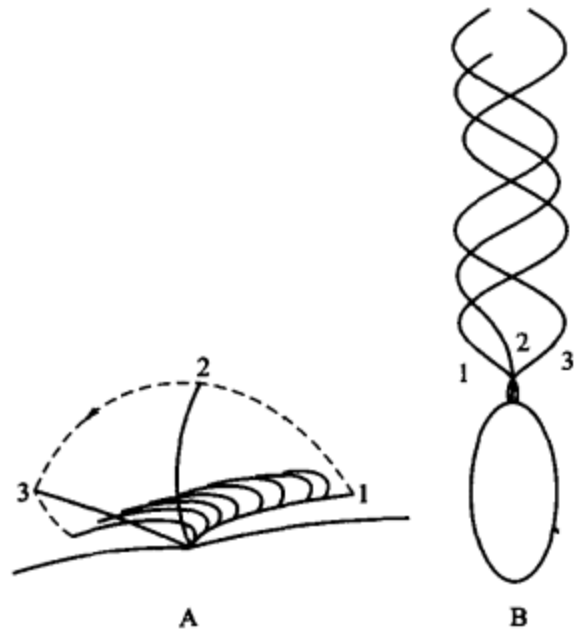


图 12 - 20　纤毛（A）和鞭毛（B）的摆动方式示意图

（一）结构

纤毛和鞭毛在来源和结构上基本相同。所不同的是，就一个细胞而论，纤毛短而多，而鞭毛则长而少。纤毛长 5 ~ 10 μm，直径为 0.3 ~ 0.5 μm，每个细胞上有两三百根。鞭毛的长度可超过 150 μm，每个细胞上一般只有一到数根。只有某些原生动物和有的植物精子可带有几千根鞭毛。

纤毛在整体结构上包括三部分。① 纤毛本体：由细胞游离面向外伸出的细柱状突起，表面上包有一层质膜。② 基体（basal body 或 kinetosome）：纤毛基部的质膜下方的圆筒形结构，来源于中心粒，其结构与中心粒完全相同，具有 MTOC 的作用。③ 纤毛小根（ciliary rootlet）：某些细胞从基体可发出纤毛小根。大多数的纤毛小根具有横纹。具有横纹的小根纤维是由一些 3 ~ 7 nm 粗的平行微丝组成。小根除有固定纤毛的作用外，还有收缩作用，横纹处具有 ATP 酶活性。

此外，在基体的一侧，从 2 ~ 3 个三联体上伸出由微丝组成的突起，称为基足（basal feet）。基足的不对称性与纤毛的摆动方向有关。

轴丝是纤毛本体的内部由微管及其相关蛋白组成的芯。大多数纤毛的轴丝是属于 9 + 2 类型的，外周为 9 组二联丝微管规则排列一圈，称为外周二联丝（peripheral doublet）。每组外周二联丝是由两条微管组成，一条为整管，称为 A 亚丝（A subfiber），另一条为“C”字形的半联丝 B 亚丝。A 亚丝纵向上按一定间隔排列着许多短臂，每一水平上有两条，外侧者为外臂，内侧者为内臂。短臂伸出的方向朝着近邻的外周二联丝的 B 亚丝。A 亚丝为一条整管，由 13 条原丝组成；B 亚丝为一半管，由 10 条（或 11 条）原丝组成，与 A 亚丝共用 3 条原丝。轴丝中央有两条微管，称为中央微管。中央微管的外周包围一层蛋白质性质的鞘，称为中央鞘（central sheath）。外周二联丝之间有连接，称为二联丝间连桥（interdoublet link）。外周二联丝和中央鞘之间也有连接，称为放射辐（radial spoke）。放射辐由 A 亚丝伸出，近中央鞘一端膨大，称为辐头（图 12 - 21）。9 组外

周二联丝均有顺序编号。按约定,处在中央微管连线的垂直平分线上的为第一组(d1),然后依短臂伸出的方向依次编号。两条中央微管,一条与第三组(d3)相对,另一条与第八组(d8)相对,因而分别定为中央微管 3(cm3)和中央微管 8(cm8)。轴丝中,周围微管的直径为 18 ~ 25 nm,比中央微管稍大些;周围微管中,A 亚丝比 B 亚丝更接近于轴。各种微管在纤毛顶端的延伸程度不同,中央微管最长,可达纤毛顶端,A 亚丝较短,B 亚丝最短。

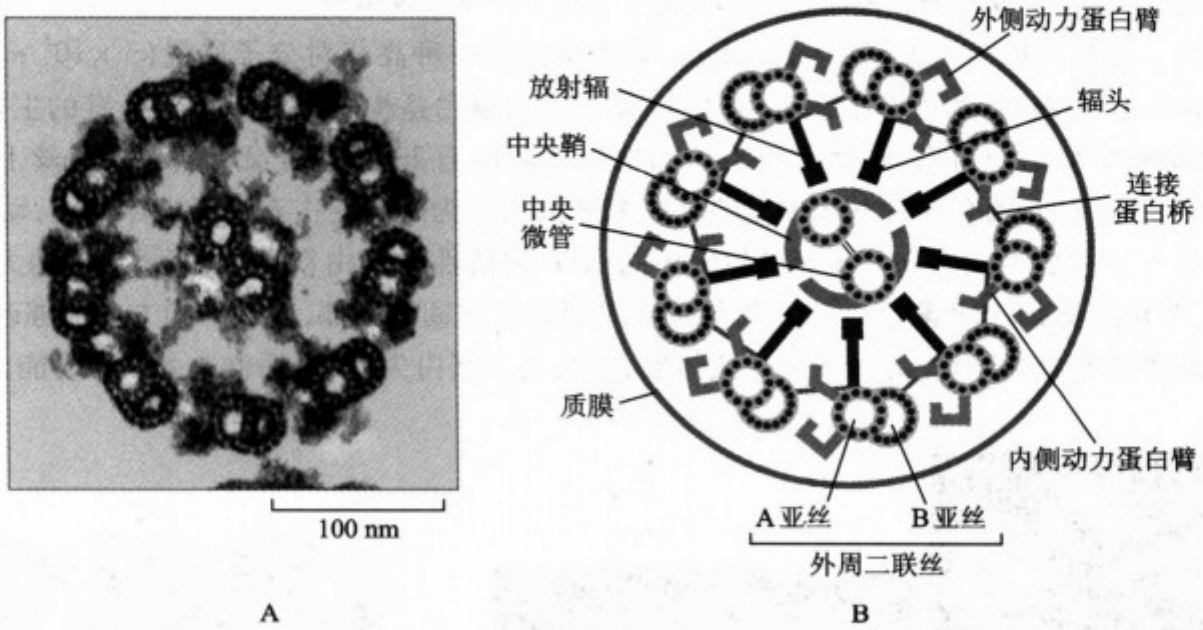


图 12 - 21　绿藻细胞鞭毛横切面的电镜图及其模式图解(Alberts,2002)

A. 在鞭毛横切面上,"9 + 2"型轴丝结构清晰可辨　B. 鞭毛横切面的模式图解

有的细胞,纤毛轴丝中无中央微管,属于 9 + 0 型。这种类型的纤毛为不动纤毛,如内耳前庭毛细胞上的纤毛。也有的细胞,如扁形虫则属于 9 + 1 型。

基体的近端为开口,远端(向纤毛的一端)为一层物质所封闭,这层物质称为基板(basal plate)或纤毛板(ciliary plate)(图 12 - 22),外周二联丝则穿过基板同相应的基体微管连接。基体的每组微管比轴丝的二联丝多了一条 C 管,形成了三联丝,故一个基体即为一中心粒。

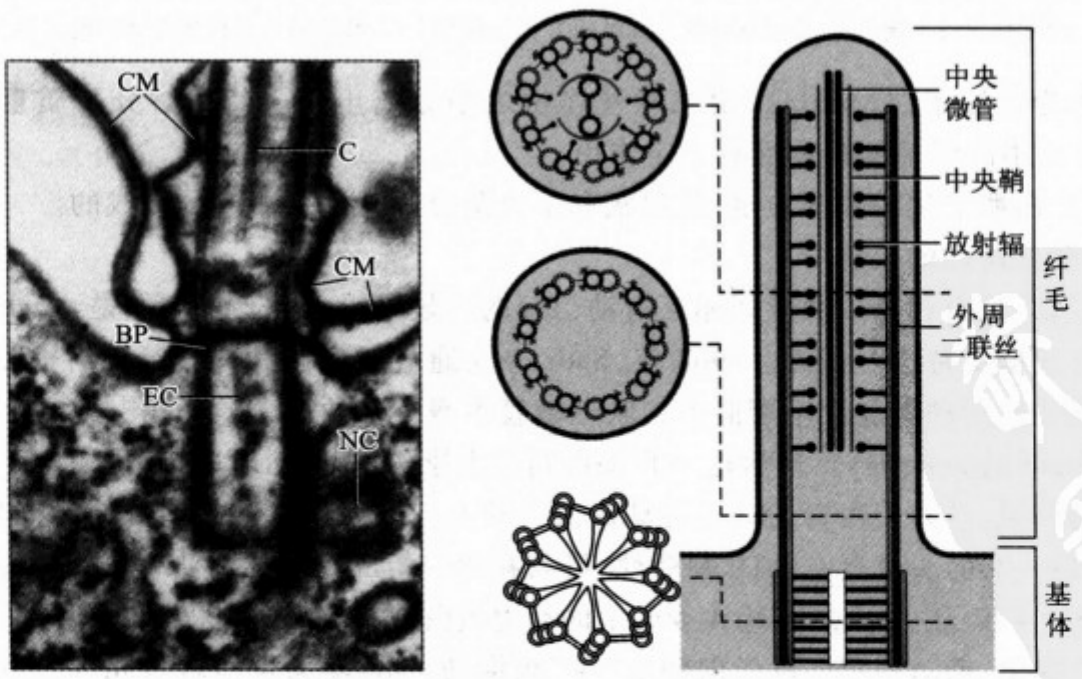


图 12 - 22　纤毛纵切面的电镜图(A)及模式图解(B)(Gerald Karp,2002)

C:中央微管　CM:细胞膜　EC:基体　NC:新生中心粒　BP:基板

（二）化学组成

轴丝经过离心纯化，分析出含有三种蛋白。轴丝中的微管与细胞质中的微管一样，也是由微管蛋白聚合而成。实际上，微管蛋白是关系密切的一类蛋白，A 亚丝的微管蛋白与 B 亚丝中的不完全相同，单条微管的微管蛋白带有一个能与秋水仙素结合的部位，而二联丝微管中的微管蛋白则缺乏这种结合部位。通常这一结合部位为鸟苷二磷酸（GDP）所占据，秋水仙素可干扰 GDP 与单条微管的微管蛋白结合。

轴丝中的另一种蛋白称为动力蛋白（dynein）。动力蛋白是一种高相对分子质量（$3 \times 10^5 \sim 4 \times 10^5$）的 ATP 酶，能为 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 所激活，约占纤毛总蛋白量的 8%。动力蛋白是构成 A 亚丝上的短臂的主要成分（图 12－23）。如果去掉轴丝中的动力蛋白，则短臂消失。如果再加回动力蛋白，短臂又恢复。A 亚丝上的动力蛋白臂的 ATP 酶活性占纤毛 ATP 酶总活性的 50%，其余的 ATP 酶活性为辐头所占有。经电泳测定，动力蛋白可分为Ⅰ和Ⅱ两种，同时在 A 亚丝的臂内存在。A 亚丝短臂中的 ATP 酶活性主要由动力蛋白Ⅰ承担。动力蛋白是纤毛运动的动力来源，在它的具有 ATP 酶活性的头部与基部之间具有柔韧的颈部，使头部的方向能够改变。如果用抗动力蛋白抗体处理纤毛，则可形成动力蛋白－抗体复合物，动力蛋白失活，纤毛也失去了运动能力。

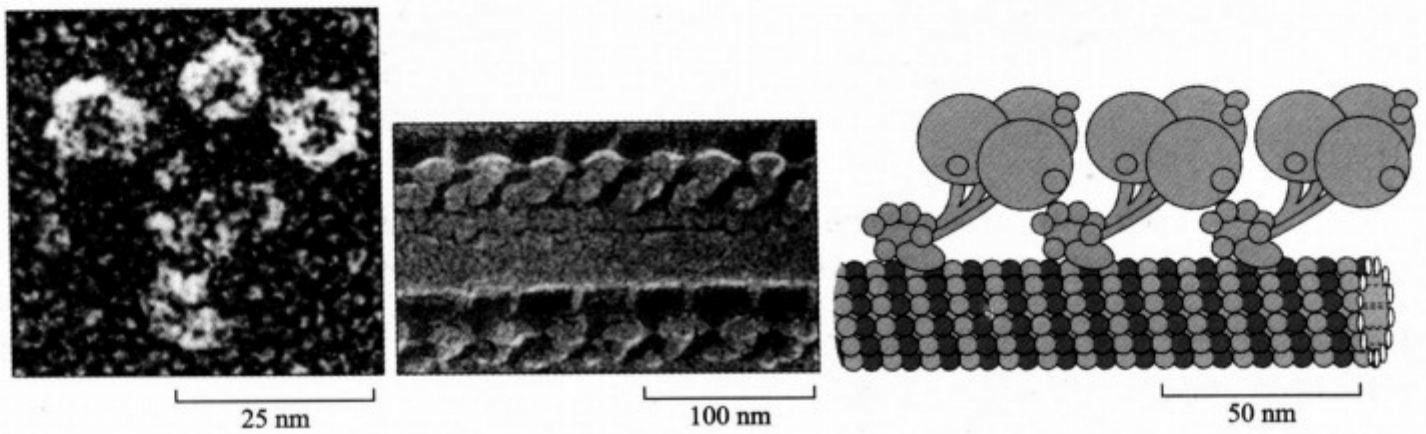


图 12－23　纤毛动力蛋白与部分纤毛的冷冻蚀刻电镜照片及其模式图解（Alberts，2002）

A. 纤毛动力蛋白的电镜照片，有 3 个球形头部　B. 部分纤毛的冷冻蚀刻电镜照片，从外周二联丝的 A 微管上规则伸出动力蛋白臂，与相邻外周二联丝的 B 微管接触　C. 纤毛动力蛋白集合体的模式图解

第三种蛋白称为连接蛋白（nexin），由二联丝连桥之中分离出来。其相对分子质量为 $15 \times 10^4 \sim 16 \times 10^4$，可能对保持运动中的纤毛的整体性有一定作用。

此外，根据胰蛋白酶消化的实验鉴定，放射辐和中央鞘也属于由蛋白成分构成的。

（三）纤毛和鞭毛运动的机制

纤毛运动是摆动，是由相邻二联丝间相互滑动引起的。最早提出滑动模型的是 Afzelius（1959）。但当时还没有得到直接的证据支持这一假说。1968 年，Satir 等人通过对弯曲和伸直纤毛各段切面的电镜观察，推想是外周二联丝间彼此滑动引起纤毛弯曲。二联丝微管本身并不收缩，从而提出了纤毛摆动的微管滑动假说（sliding microtubule hypothesis）。目前这一假说得到了大家的共认。

根据微管滑动假说，动力蛋白臂为纤毛运动提供了动力。动力蛋白臂的基部结合于外周二联丝的 A 亚丝上，在柔软颈部另一端的头部具有 ATP 酶活性，可与相邻一组二联丝的 B 亚基结合（图 12－24）。这一循环的滑动步骤可分为 4 步：① 外周二联丝 A 亚丝上的动力蛋白臂头部结合到相邻二联丝的 B 亚丝上。② 动力蛋白分子发生构象变化，牵动相邻二联丝向鞭毛“＋”极滑动。③ 动力蛋白臂与相邻二联丝的 B 亚丝脱离。④ 动力蛋白分子构象恢复，重新进入下一轮循环。

另一方面，由于相邻二联丝微管之间存在有桥式连接，因而对这一滑动具有阻碍作用。但动力蛋白的存在，可利用其头部的 ATP 酶活性水解 ATP 为轴丝弯曲提供动力，动力蛋白便成为轴丝弯曲的动力源泉（图 12－25）。

核周隙(perinuclear space)。在核被膜的许多部位,内、外核膜相互融合,形成通道,称为核孔(nuclear pore)。每一核孔是由一个极为精密复杂的结构所形成,此结构称为核孔复合体(nuclear pore complex),在细胞质与细胞核之间的物质运输和信息交流方面具有重要的生物学功能。

一、核被膜

(一) 核被膜的结构

核被膜由内外两层大致平行的膜组成。每层膜的厚度均为 7.5 nm。向着胞质侧的一层核膜称为外核膜(outer membrane),常常与糙面内质网相连,其胞质面上附有大量核糖体颗粒。近核质侧的一层核膜为内核膜(inner membrane),其内表面光滑,含有一些特异性的蛋白质,如核纤层蛋白 B 的受体等。内外层核膜之间的核周隙宽 20 ~ 40 nm,与糙面内质网腔相通,因此有人认为核被膜系由内质网延伸而成。

核孔是贯通核被膜的细胞质与核质间的环形通道(图 13 - 2)。在电镜下,可看到核孔在核被膜上的规则排列,且总是可看到其中有颗粒状的致密电子物质存在(图 13 - 3)。靠近核孔处的核膜在化学组成上与其他处的核膜不同,特称为孔膜区(pore membrane domain),其特征性蛋白为一种跨膜糖蛋白 gp210。

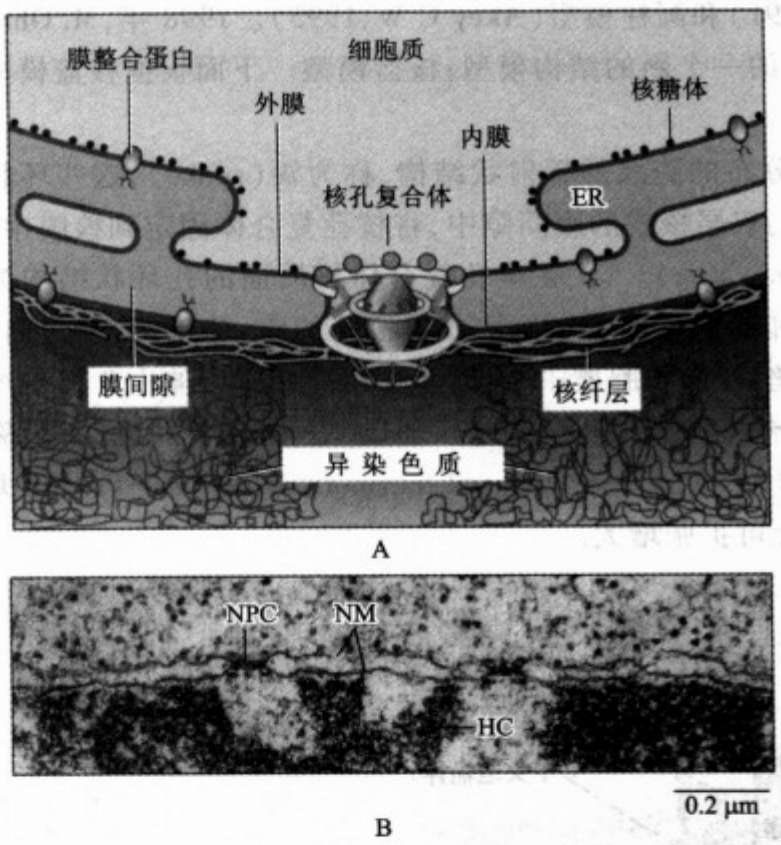


图 13 - 2　核被膜的模式图解及其超微结构

(Karp G,2002;Franke W W,1981)

A. 核被膜结构图解　B. 核被膜的电镜图。

NPC:核孔复合体　NM:核被膜　HC:异染色质

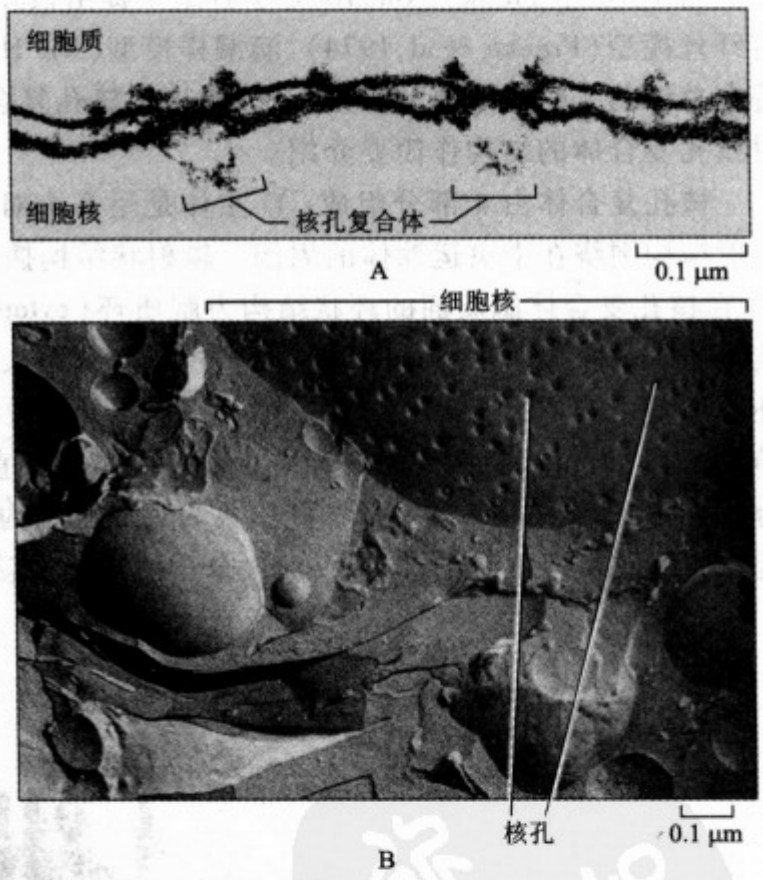


图 13 - 3　核孔的电镜结构及其在核被膜上的排列

(Werner Franke et al,1981;Branton D,1971)

A. 核孔结构的透射电镜照片　B. 核被膜的冷冻蚀刻电镜照片,示核孔在核被膜上的排列

(二) 核被膜的功能

核被膜将细胞分隔成细胞质和细胞核两个区域,从而使遗传物质的复制和转录与蛋白质的生物合成在时间和空间上分隔开来,保证各种生命活动之间互不干扰而又有条不紊地协调进行。核孔复合体是核、质之间物质交换与信息交流的通道。

在真核细胞的细胞周期中,核被膜有规律地解体与重建。在有丝分裂前期,核纤层去装配而解体,双层

核膜分解成单层膜泡;到分裂末期,核被膜则开始围绕染色体重新形成。

二、核孔复合体

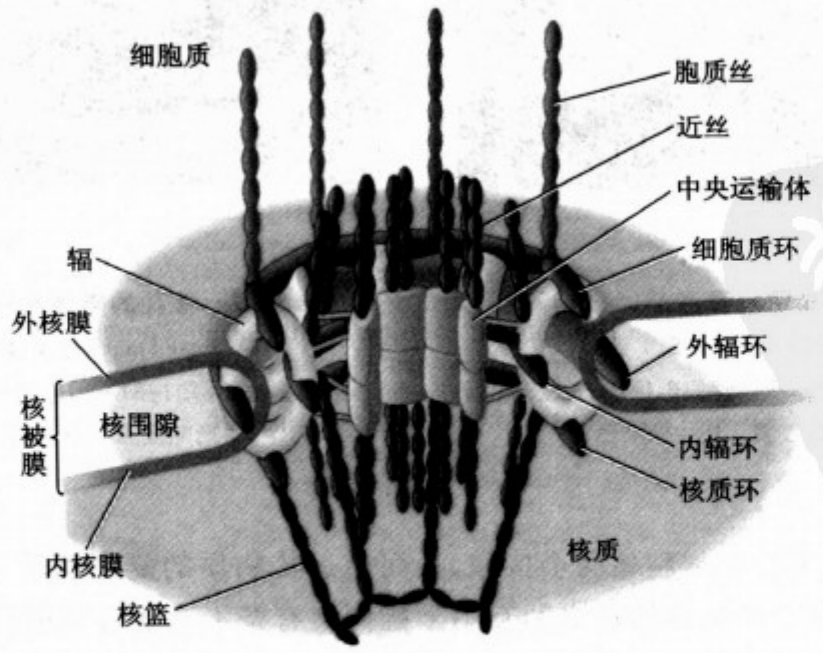
核孔是胞质与核质之间物质交换的通道,直径约 9 nm。每一个核孔都是由结构精密的核孔复合体(nuclear pore complex,NPC)构成。在酵母中核孔复合体大约由 50 种不同的蛋白质组成,在脊椎动物中则大约可达 100 种。组成核孔复合体的蛋白质称为核孔蛋白(nucleoporin)。核孔复合体的数量随细胞种类、转录活性不同而有较大差异。一般,哺乳类细胞核孔复合体的数量为 3 000 ~ 4 000 个(11 个/μm^2),而爪蟾卵母细胞可高达 3.8×10^7 个(60 个/μm^2)。另外,在不同的生理状态下,核孔复合体的数量也会改变。如爪蟾中无转录活性的成熟红细胞,其核孔复合体的数量由 11 个/μm^2 减少为 3 个/μm^2,整个核被膜上只有 150 ~ 300 个。此外,核孔复合体的数量还与基因的转录活性有关。转录活性旺盛时,数量增加。

(一) 核孔复合体的结构

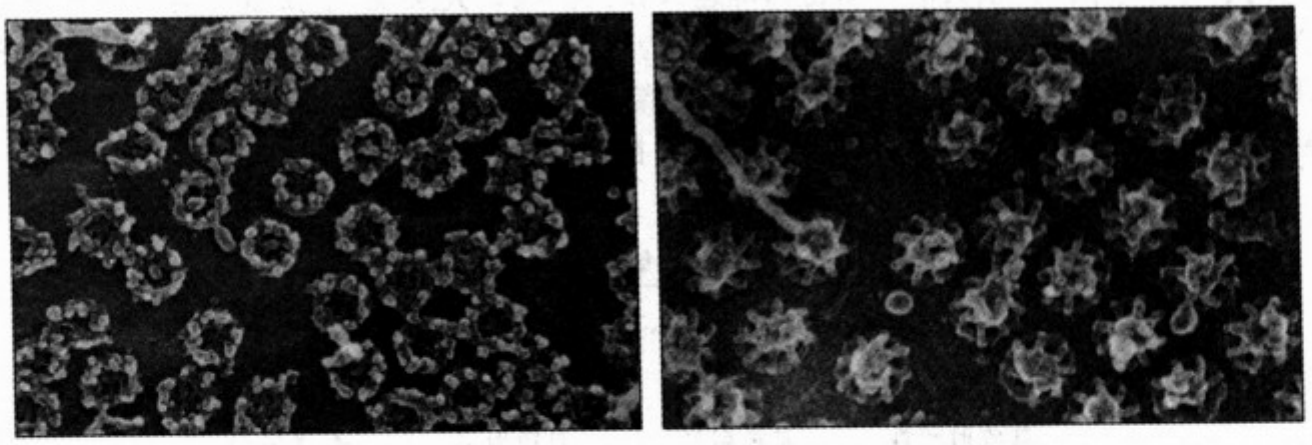
核孔复合体的相对分子质量很大,在脊椎动物中约为 125×10^6,为核糖体的 30 倍;在酵母中至少也有 66×10^6。核孔复合体在进化上高度保守,从酵母到人类,核孔蛋白都具有很高的同源性。

自 1970 年 Franke、Roberts 等学者最早提出核孔复合体的模型以来,先后出现了多种模型。比较著名的有纤丝模型(Franke et al,1974)、滴漏样模型(Ris H,1991)和圆柱模型(Akey C W,1993)。1998 年,M. Ohno 等在总结前人研究结果的基础上,又提出了核孔复合体的一个新的结构模型:核篮模型。下面根据核篮模型对核孔复合体的结构作简要介绍。

核孔复合体由 4 部分组成:① 主体是呈 8 个对称分布的跨膜的辐射状结构,称为辐(spoke),这些环状辐射结构围绕在中央运输体的周围。辐射状结构插入到双层核膜的膜间隙中,将核孔复合体固定到核膜中。② 在核孔复合体胞质面的环状结构为胞质环(cytoplasmic ring)。③ 在核孔复合体核质面的孔环状结构为核质环(nucleoplasmic ring)。二环性质相似,只是大小和形状不同。它们构成了核孔的内、外口,分别与内、外层核膜相连。胞质环带有 8 根长 30 ~ 50 nm 的胞质丝,伸入到胞质中;而核质环则向核质中伸出 8 根长约 100 nm 的细纤维,其末端被一端环(terminal ring)(直径约 60 nm)连接在一起,形成一种捕鱼笼式的结构,称为核篮(nuclear basket)。④ 核孔中央为一筒状结构,称为中央运输体(central transporter)(图 13 - 4)。中央运输体可发生构象变化,体积大的大分子通过时,其孔径可扩张增大。



A



B　　C

图 13－4　核孔复合体的模式图解及其电镜照片(Goldberg M W et al,1992)

A. 核孔复合体的结构模型,核质环向核质伸出 8 条纤丝,纤丝的远端由一端环相连,形成核篮结构

B. 核孔复合体电镜照片的胞质面　C. 核孔复合体电镜照片的核质面

在脊椎动物中,核环直接与核纤层相连,与核孔复合体在核膜上的定位和分布有关。

(二) 组成核孔复合体的蛋白质

组成核孔复合体的核孔蛋白有一类的 C 端域含有多个由富含苯丙氨酸(F)和甘氨酸(G)的重复序列,这类核孔蛋白称为 FG 核孔蛋白(FG－nucleoporin)。重复序列称为 FG 重复(FG－repeat)。这些核孔蛋白衬在 NPC 的中央运输体通道的内壁上,此外也存在于核篮和细胞质丝上。FG 重复是短的疏水性序列,在核孔运输功能中起重要作用。FG 核孔蛋白的亲水链在中央运输体通道中构成网,可限制相对分子质量大于 60×10^3 的大蛋白质分子扩散穿过通道。

(三) 核孔复合体的功能

核孔的主要功能是细胞质与细胞核之间的物质通道。但大的蛋白质分子通过核孔进出核的机制较复杂。

大量的蛋白质参与了核孔的运输,其中核转运蛋白(karyopherin)是一类与之相关的蛋白家族,即核运输受体蛋白。它既可和运载物结合,也可被核孔蛋白所识别和结合。核转运蛋白的功能是协助运载物被运进或运出细胞核。核转运蛋白 α 称为输入蛋白(importin)负责将蛋白从细胞质运进细胞核;而核转运蛋白 β2－Ran称为输出蛋白(exportin),则负责核内运载物转运到细胞质的运输(图 13－5)。

1. 核蛋白的输入

核中所有的蛋白质均是在细胞质中合成,然后经核孔复合体运到核内执行功能的蛋白质,如核质蛋白(nucleoplasmin)(一种酸性大的核蛋白,由头、尾两部组成,此蛋白与核小体的装配有关)便是一种含量丰富的亲核蛋白质,具有较大的头部和细长的尾部两个不同的结构域,尽管很大,但仍能通过核孔进入核内。利用蛋白酶水解法进行一定程度的水解,可把核质蛋白的头部和尾部切开,分别将头部和尾部注入细胞质中,发现细长的尾部能进入核内,而较大的头部不能进入核。头部不能进入核内,是否仅仅是因为它太大了呢?如果将尾部结合到直径 20 nm 的胶体金颗粒上,结果发现,结合有尾部的胶体金颗粒尽管很大,但仍能通过核孔进入核内(图 13－6)。因此很显然在尾部可能存在有一种能控制核质蛋白进入核内的信

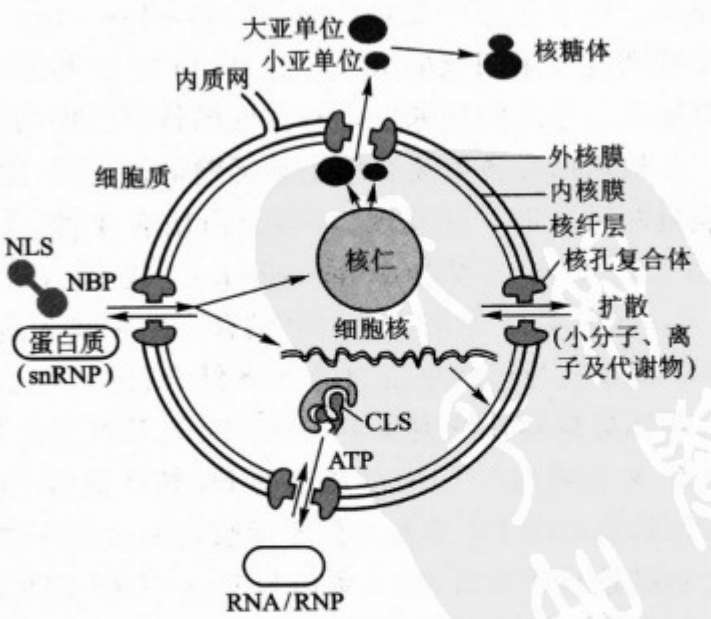


图 13－5　经由核孔复合体的核质间双向运输的路线图解

NBP:核定位信号结合蛋白　NLS:核定位信号　CLS:细胞质定位信号

号，就是在它的引导下，才使得很大的核质蛋白能进入核内。经研究发现，亲核蛋白均含有一段特殊的氨基酸序列，称为核输入信号（nuclear import signal），又称为核定位信号（nuclear localization signal，NLS）它是由 4～8 个氨基酸构成的一个短肽，富含 Lys、Arg 和 Pro 等带正电的氨基酸。此信号与信号肽不同的是它可以定位在亲核蛋白的不同部位，而不仅仅是位于 N 端，而且在进入核后也不被切除。

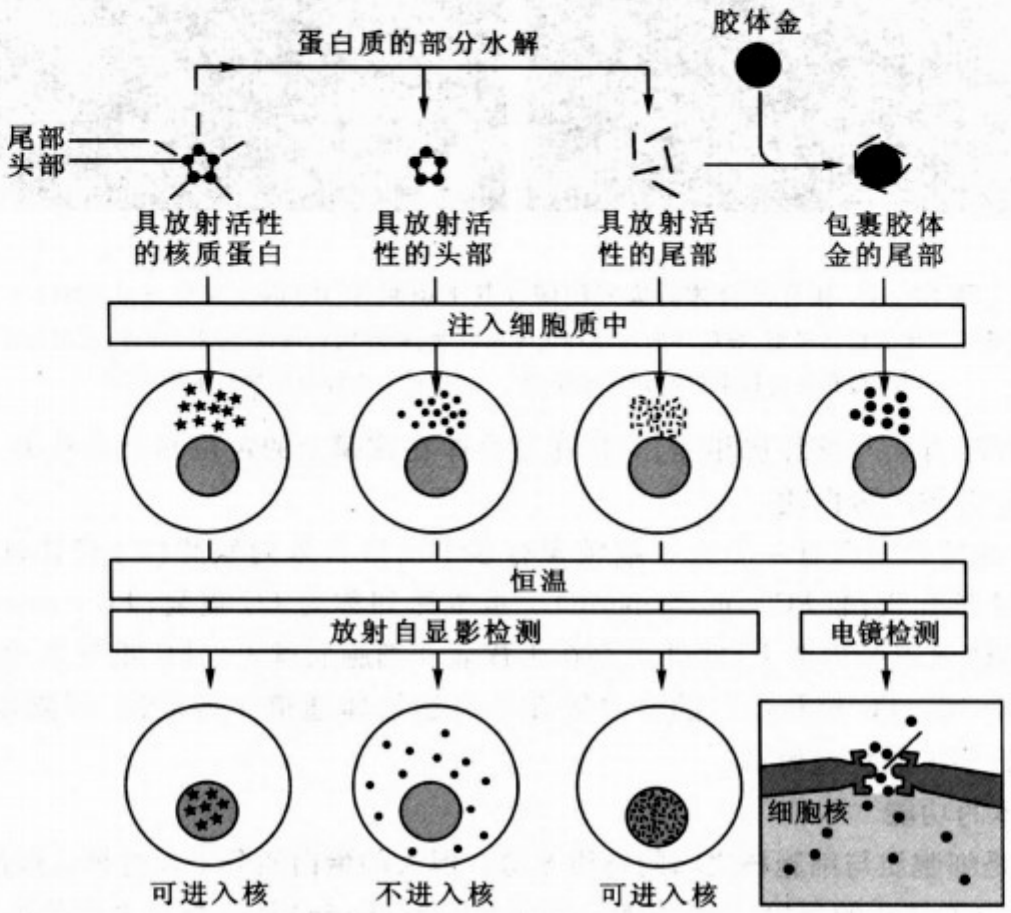


图 13－6　非洲爪蟾卵母细胞中核质蛋白注射实验的图解

第一个被证实具有核输入信号的亲核蛋白是病毒 SV40 的 T 抗原，该蛋白是 SV40 在宿主细胞核中复制病毒 DNA 所必需的一种调控蛋白。T 抗原在细胞质中被合成后，很快进入细胞核内，启动病毒 DNA 在核内的复制。在 T 抗原中发现有一段“Pro－Lys－Lys－Lys－Arg－Lys－Val”序列为核输入信号，且当其中某个氨基酸残基如第四位的 Lys 突变为 Thr 时，T 抗原便不能进入细胞核。但到目前为止，在已鉴定出的多种不同核输入信号之间还未发现有共同的特征性序列。

亲核蛋白经核孔复合体主动运输被运进核，除要依赖核输入信号外，还是一个载体介导的过程，需要有其他蛋白质协助。现发现，这类蛋白质有 4 种：① Ran（单体 G 蛋白）。② 核运输因子 2（nuclear transport factor 2）。③ 输入蛋白 α（importin α）。④ 输入蛋白 β（importin β）。Ran 可以 2 种形式存在，一种与 GTP 结合，另一种是 GTP 水解，与 GDP 结合。两种输入蛋白形成一个核输入受体（nuclear－importin receptor）异二聚体。α 亚基与运载物蛋白的 NLS 结合，进入核；β 亚基则与 FG 核孔蛋白的 FG 重复结合。

单体运载物在细胞质中与含对应的 NLS 蛋白质结合，形成双分子运载物复合物（bimolecular cargo complex）。复合物通过与 NPC 通道的 FG 核孔蛋白中的 FG 重复发生连续交替的结合与分离，穿过 NPC 中央通道。阶梯排列的 FG 重复类似于运载物复合物穿过 NPC 的“台阶”，复合物沿台阶穿过中央通道。当运载物复合物抵达核质中后，输入蛋白与 Ran · GTP 相互作用，引起输入蛋白发生构象变化，降低了与 NLS 的亲和力，从而将运载物释放到核质中。随之，Ran · GTP 又与运载物结合成复合物，扩散至 NPC，重新又与 FG 重复发生瞬时性的相互作用（图 13－7A）。

二、核仁的功能

核仁是 rRNA(5.8 S、18 S、28 S rRNA)转录,pre－rRNA 加工及核糖体亚单位组装的场所(图 13－39)。另外,核仁也参与许多核内及核质间的运输过程。包括核糖体蛋白及 5 S rRNA(在核内其他地方转录)的运进和核糖体亚单位的运出核仁。核仁的致密纤维组分的纤维状物质是由新合成的 rRNA 结合上蛋白质所组成的核糖核蛋白(RNP)。RNP 进一步装配成核仁颗粒,即成熟程度不同的核糖体亚单位前体。用^{3}H－尿嘧啶核苷做放射自显影表明,放射性首先出现在致密纤维组分区域,然后进入颗粒区。这说明核仁功能活动的顺序是核仁 DNA→致密纤维组分→颗粒区。装配成的核糖体颗粒经核孔进入细胞质。

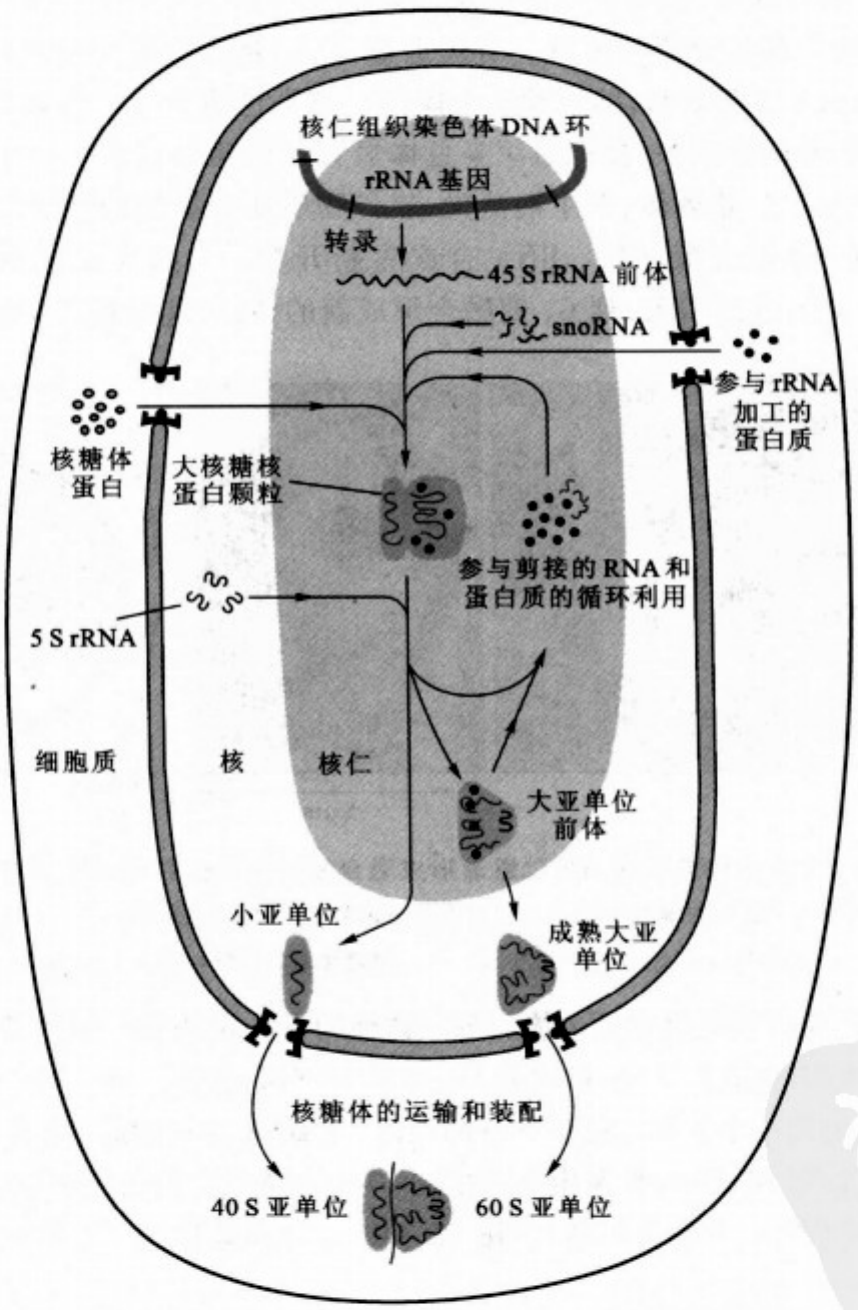


图 13－39　核仁在核糖体的合成与组装中的功能图解(Alberts B et al,2002)

核仁除了作为“核糖体工厂”之外,近年来的研究表明它还有其他一些重要的调节功能,因此认为核仁是一种多功能的结构。核仁调控许多细胞周期监控点控制蛋白的扣押(sequestration),如 Mdm2(与 p53 连接),Cdc14(一个促进细胞退出有丝分裂的蛋白磷酸酶)和 Pch2 (为利用监控点控制减数分裂周期进程暂停所必需)。此外的研究还表明,核仁在细胞增殖及存活方面也发挥着重要作用。

在热、电离辐射、拟辐射药物喜树碱等特定胁迫条件下，核仁又具有与核仁蛋白（nucleolin）从核仁到核质重新定位的功能，该功能依赖于 p53 - 核仁蛋白复合体的形成（依靠 p53C - 端的调控结构域）。结果引起了核仁蛋白库的主体向核质的迁移，并在核质中与复制蛋白 A（replication protein A，RPA）相结合，从而抑制 DNA 复制的启动。

三、核仁周期

核仁的结构是高度动态的，依生理状态有很大变化，特别是在细胞周期中它发生解体和重建的规律性变化。

当 rRNA 基因转录活动活跃时，围绕着由核仁组织区伸展开的 rDNA 环形成了核仁（图 13 - 40）。间期细胞核中核仁比较明显，核仁各组分清晰可见。有丝分裂时，染色质凝缩为染色体，前期末 rRNA 基因暂停转录，含有 rRNA 基因的 DNA 逐渐凝缩，缩回到染色体中。在染色质变为染色体的过程中该区最后凝缩，因而该部位较细，于是在中期染色体组中，核仁组织染色体短臂近游离端形成了一个次缢痕，即核仁组织区所存在的部位。在此过程中核仁开始解体，至中期消失，核仁物质从中散出分散于核基质中。末期，随着分离的姐妹染色单体移到两极，逐渐解聚伸展，rRNA 合成重新开始。一些小的前核仁体（prenucleolar bodie，PNB）聚集在核仁组织区周围，逐渐增大，到 G_1 期融合形成新的核仁，此时核仁中的各组分又清晰可见了。

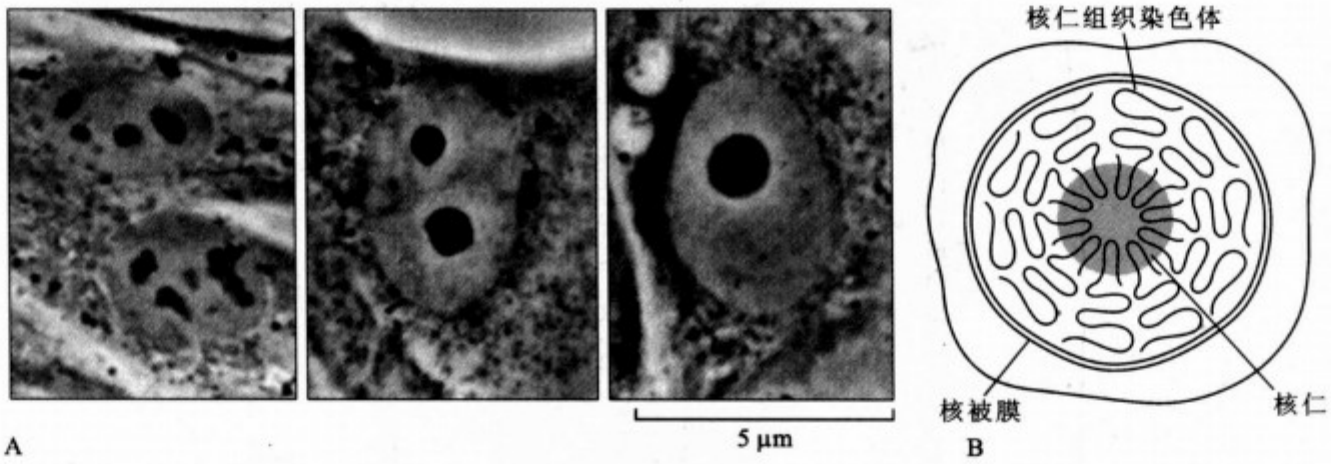


图 13 - 40　在有丝分裂后期的核仁逐渐形成融合成大的核仁和间期核仁结构模式图

A. 培养中的人成纤维细胞核分裂后核仁组织染色体的 NOR 区逐渐凝缩成一个个小的核仁，彼此融合后形成成熟的核仁　B. 示人间期细胞核仁结构的推想模式图

具有核仁组织区的染色体即核仁组织染色体。每一物种均有一定的核仁组织染色体，例如人类的为 D 组的 13、14、15 和 G 组的 21 和 22 对染色体，小鼠的为 12、16 和 18 对染色体。每一核仁组织区（NOR）可产生一个核仁，因此，从理论上讲，人类的一个正常二倍体细胞的核内，在 DNA 合成期后，应该有 20 个 NOR，而在核分裂刚完成后，每个子细胞内应该有 10 个 NOR 及由其产生的 10 个小核仁。但由于小核仁很快便互相融合在一起，所以在分裂间期的核内通常只有一个较大的核仁（图 13 - 40）。在爪蟾中为 2 个核仁，摇蚊则为多个核仁。

第五节　核质及核体

一、核质

间期细胞核中，在染色质和核仁周围有无定形的着色浅的液体，称为核质（nucleoplasm）。其化学组成还了解得比较少。在核质中，有一些颗粒状和细丝状物质。这些颗粒有两种，一种邻近染色质，直径 40 ~

45 nm,称为染色质周颗粒(perichromatin granules);另一种较小的颗粒,直径 20 ~ 25 nm,位于染色质之间。此外还可以看到有染色质周纤维(perichromatin fiber)和卷曲小体(coiled body)。经化学分析,这些颗粒和纤维状物质都是由 RNA 复合以蛋白质所组成。

二、核体

核体(nuclear body,NB)是存在于核基质(骨架)中的一个异质性的核内(核质)结构集合体,主要是通过(超微)形态及抗原的标准来加以区分的。核体包括含有球形和纤维状物质的多个结构域,排列成"卷曲小体"(colied body,CB)、囊、球或环状结构,偶尔也可见一些泡状或脂样结构。一般认为核基质是核体的结构支架。核体参与多种不同的生命活动,如前体 mRNA 的合成、加工、剪接、包装、核内转运、向核孔的运送以及向胞质的运输。mRNA 及 rRNA 的合成与加工过程还涉及一些由不同 RNA 及多种蛋白质组成的大型多元复合体,它们或至少是部分出现在核体内。利用常规透射电镜技术在核结构中最容易观察到的就是核体,即常说的卷曲小体。卷曲小体最早由 Ramóny Cajal 于 1903 年在银染的神经元中发现,为直径 0.5 μm 的球形结构,由于它们常与核仁相连,故曾被称为核仁附属小体(nucleolar accessory body)。后来的研究发现,它们在透射电镜下的结构类似于混乱的螺线卷,故改称为卷曲小体,直到最近才被正式命名为 Cajal 小体,并发现其在结构上是由纤维状及球形结构组成的典型的薄片形卷曲结构(直径 0.1 ~ 0.2 μm)(图 13 - 41)。由于 Cajal 小体在核体中研究得比较清楚,下面我们就以 Cajal 小体为例来介绍一下核体的组成和功能。

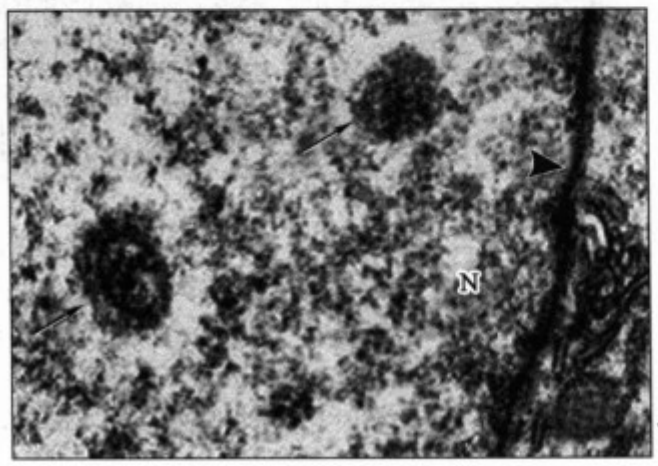


图 13 - 41　人结肠癌上皮细胞系核仁电镜图,示 Cajal 小体(Amazia Zimber et al,2004)
箭头所示为两个核内卷曲小体,含有纤维及颗粒物质,大箭头所示为核膜。N:细胞核

Cajal 小体在多种不同的动植物细胞中均有发现,其数量与细胞周期进程、生理变化及疾病有关。它们包含 RNA 剪接所需要的许多因子。电镜免疫组化的观察结果表明,Cajal 小体含有核质性的核小 RNP(snRNP)、少量的 hnRNP、m^3G - 帽 snRNA 和核仁纤维蛋白(fibrillarin)(图 13 - 42A)。此外,一种相对分子质量为 80×10^3 的卷曲蛋白(coilin)(p80 - coilin)常被用作 Cajal 小体的典型标记(图 13 - 42D)。

在[^{3}H] - 尿苷的掺入实验中,Cajal 小体并不能快速掺入[^{3}H] - 尿苷,因此似乎并不介入 RNA 的转录。但 Cajal 小体却含有特异性核苷水解酶和 snRNP、snRNA(核小 RNA),故可能在转录后 RNA 的代谢中具有积极作用。因此,人们认为 Cajal 小体极可能与 snRNP 的贮存和/或前剪接复合体(pre - splicing complexes)的装配有关。Cajal 小体很可能是作为一个含有 snRNP 修饰酶的核内空间在起作用,可根据需要随时释放 snRNP 至核仁中进行进一步修饰。

Cajal 小体与核仁有着密切的联系。HeLa 细胞经冈田酸(okadaic acid)处理后,其 Cajal 小体与核仁发生融合。Murphy 等最近发现,一种名为转录体(transcriptosome)的复合体在核仁中装配,然后分别移动到转录聚合酶 pol Ⅰ、pol Ⅱ和 pol Ⅲ部位。

Cajal 小体是一种高度动态的结构,它们既能够相互聚集形成大的 Cajal 小体,又能分解成可快速移动(快达 0.9 μm/min)的小 Cajal 小体。表明至少有两类不同、功能迥异的 Cajal 小体,因为其分子组成存在异质性,即存在核仁纤维蛋白和卷曲蛋白成分。

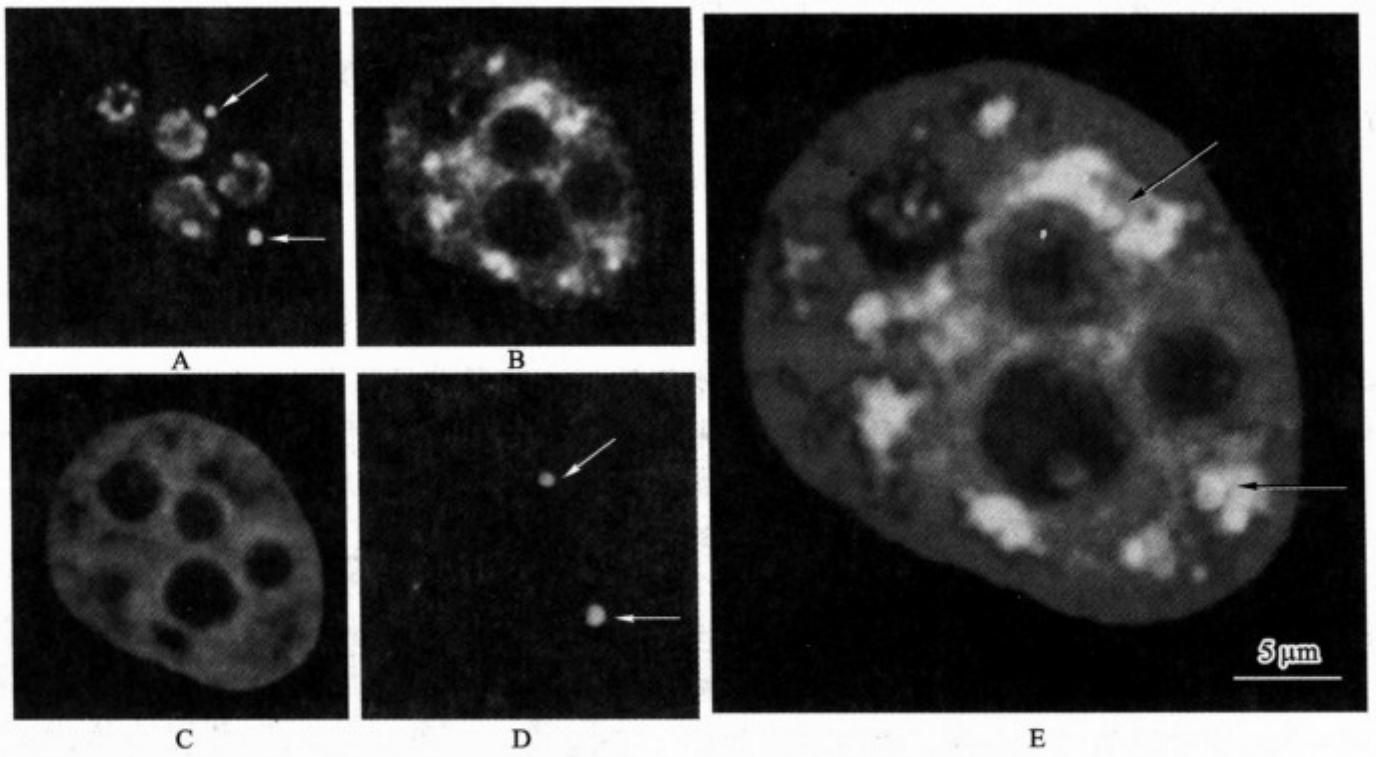


图 13－42　染色质与核体的免疫染色图(Swedlow J R et al,2001)

A～D 为同一个人细胞核分别经过不同处理所显示出的一套特定核结构。A. 示核仁纤维蛋白的定位分布,该蛋白在核仁与 Cajal 小体中均有分布,箭头所指为在 Cajal 小体中分布的核仁纤维蛋白　B. 示染色质间颗粒簇(小斑)的定位分布,结果为用参与前体 mRNA 剪接的一个蛋白的抗体检测所得　C. 示大多数染色质　D. 示卷曲蛋白在 Cajal 小体中的定位分布(箭头所示)　E. 显示所有上述 4 个不同图像的放大叠合

双卷曲小体(gemini of coiled body,GEM)及染色质间颗粒簇(又名小斑—speckle)也是重要的核体(图 13－42B)。Cajal 小体和双卷曲小体相互间很类似,且在核内常配对存在,至今还不清楚它们是否真的属于不同结构。有人指出,Cajal 小体/双卷曲小体是 snRNP 的再循环场所,其中的 RNA 在剪接重组后被重新安排。相反,染色质间颗粒簇被认为是完全成熟 snRNP 的贮存场所,以易于参加前体 mRNA 的剪接(图 13－43)。

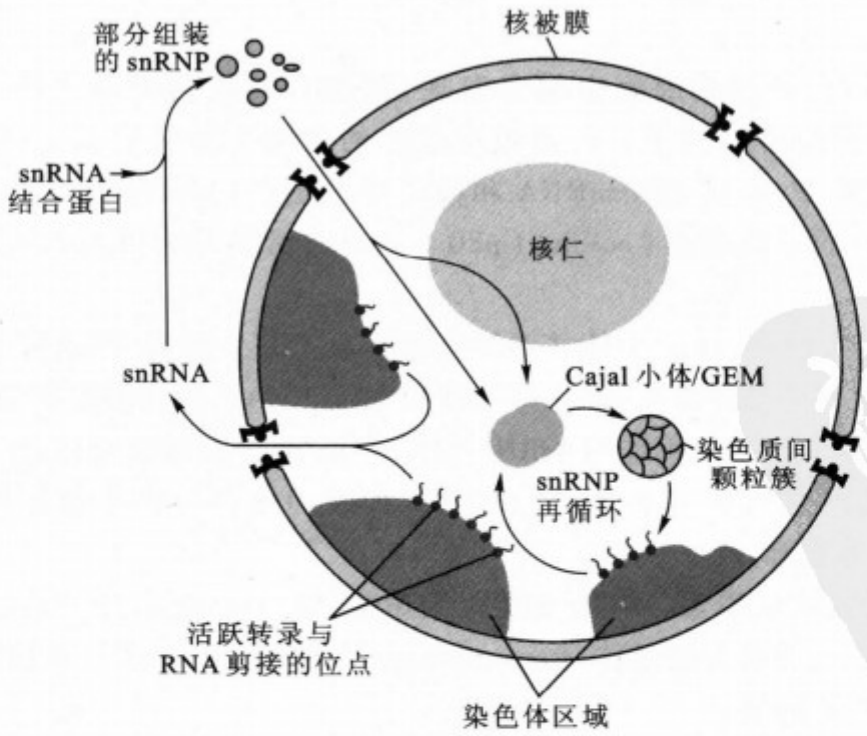


图 13－43　亚核结构示意图(Lewis J D et al,2000)

一个典型的脊椎动物细胞核含有多个 Cajal 小体,为 snRNP 和 snoRNP 的最终加工修饰部位。一个典型的脊椎动物细胞核含有 20～50 个染色质间颗粒簇,为完全成熟 snRNP 的贮存部位

正由于 DNA 分子在自然状态下，呈超螺旋状态，因此要进行复制时，首先要将超螺旋临时解开，这一变化是由称为拓扑异构酶（topoisomerase）的蛋白质来完成。拓扑异构酶有两种，即拓扑异构酶Ⅰ和拓扑异构酶Ⅱ。拓扑异构酶Ⅰ是通过临时切断 DNA 双螺旋的一股链，互补链发生一定旋转，从而松开超螺旋分子。在 DNA 复制和转录时，拓扑异构酶Ⅰ即是通过切断一股链，而防止当两股链解开时发生过多的螺旋缠绕。拓扑异构酶Ⅱ则是通过临时切断 DNA 双股链，解开超螺旋（图 15－3）。

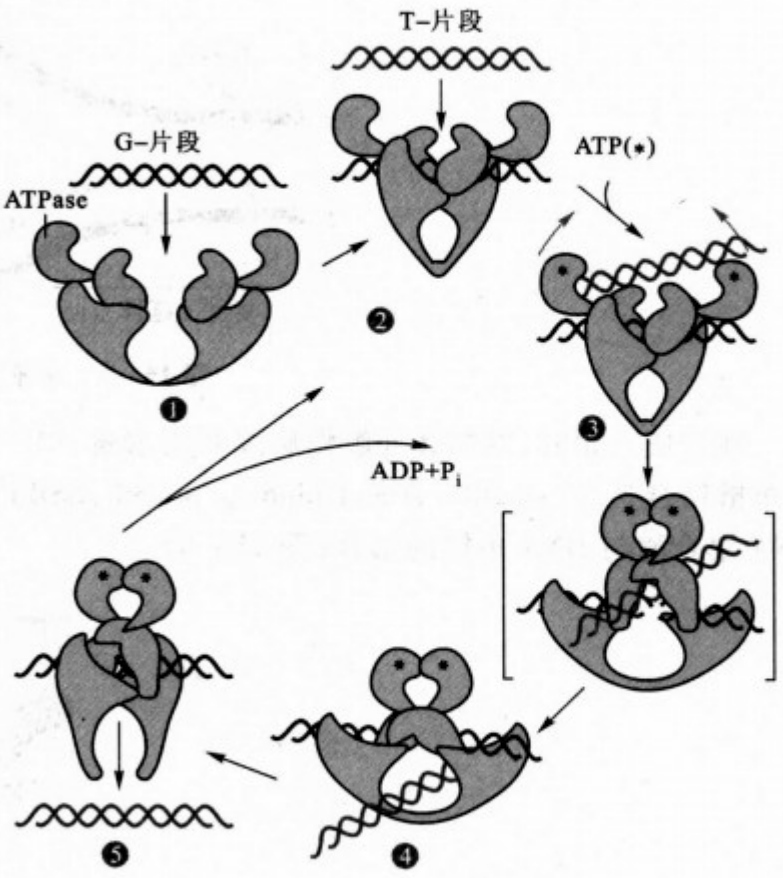


图 15－3　人类 DNA 拓扑异构酶Ⅰ的作用机制示意图

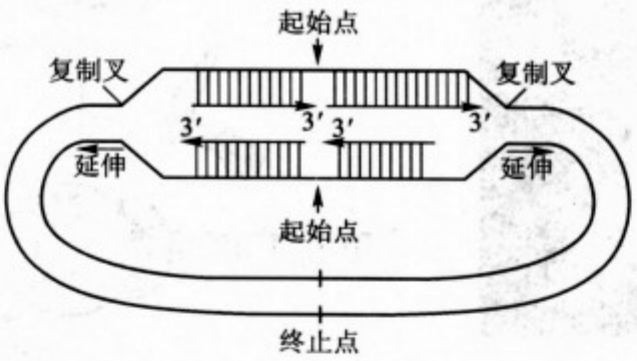
DNA 拓扑异构酶切断 DNA 的一股链，此链绕另一条链的磷酸二脂键旋转，随之切断的链连接

（1）复制的起始

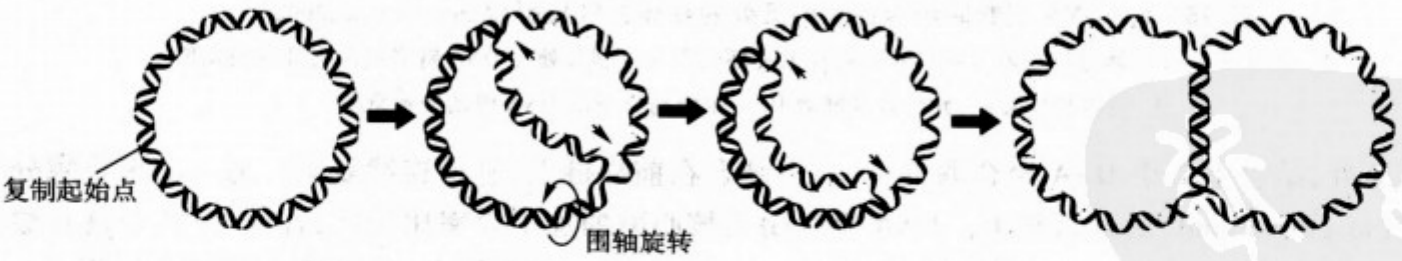
原核生物中，环状 DNA 只有一个复制起始点（O），复制是双向的（图 15－4）。复制链的方向为 5′→3′。

（2）半不连续性复制

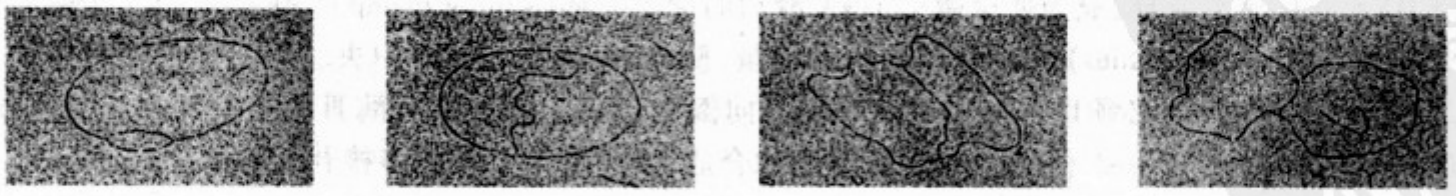
复制时新链以母链为模板合成互补的子链。由于子链的合成方向必须是 5′→3′，因此一条子链能够连续合成，而另一条则不能（图 15－5）。连续复制的链称为前导链（leading strand），不连续合成的子链称为后随链。



A



B



C

图 15－4　DNA 复制的起始与双向复制

A. 复制的起始和双向复制　B. 复制过程产生 θ 形结构　C. 复制的电镜图

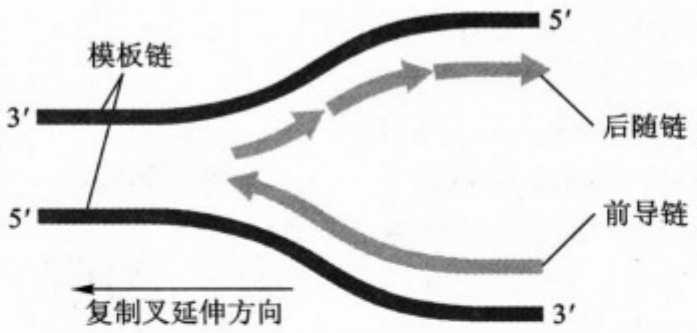


图 15－5　半不连续复制示意图

在合成开始时，复制叉处解螺旋酶利用水解 ATP 产生的能量，催化 DNA 双链解链，随之在单链上结合上单链结合蛋白（single－strand binding protein，SSB）。SSB 蛋白的作用是使单链保持稳定，并取直，便于 DNA 聚合酶与 DNA 单链的结合（图 15－6）。

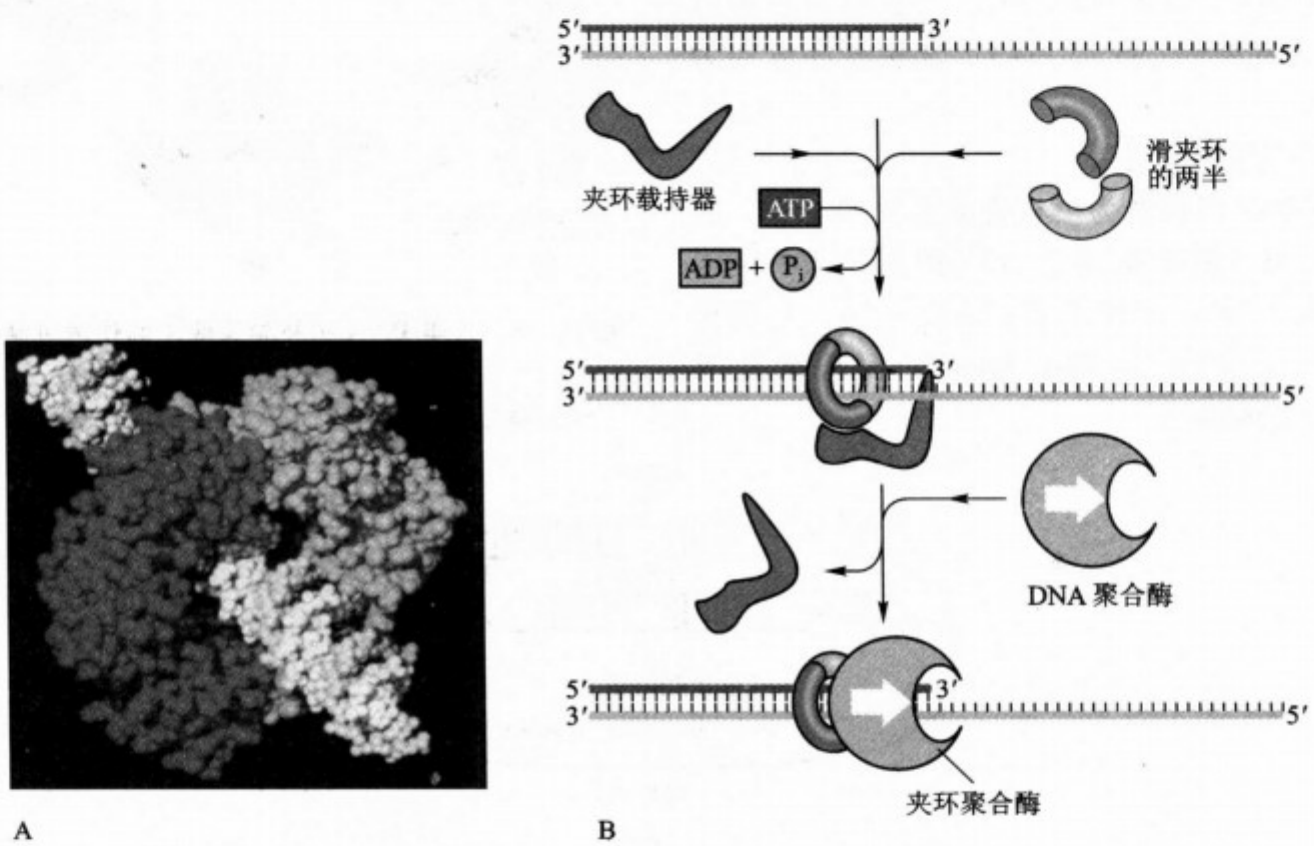


图 15－6　DNA 复制时结合在复制叉处的夹环结构模型（Alberts B et al，2002）

A. 通过 X 射线晶体分析技术显示出的大肠杆菌夹环蛋白在复制叉处绕 DNA 链形成滑夹环的模拟图

B. 滑夹环的装配，并结合和推动 DNA 聚合酶分子沿 DNA 滑动的示意图

在复制叉处，结合上 2 个 DNA 聚合酶分子，一个结合在前导链上，进行连续复制。另一个聚合酶分子结合在后随链（lagging strand）的模板链上。DNA 聚合酶Ⅲ核心酶的加工效率比较低，合成 10 几个核苷酸就要脱离模板。而全酶中的 β 二体可大大提高加工效率。β 可和 DNA 紧密结合，并能沿双螺旋分子滑动。β 二体可绕 DNA 双螺旋形成环，成为使全酶沿 DNA 滑动的滑动夹环（sliding clamp）（图 15－7）。全酶中的 δ 亚基是夹环载持器（clamp loader）可利用 ATP 水解能量，使 DNA 链插入环的中央。后随链的模板链为 5′→3′方向，因而后随链的合成必须以与复制叉相反的方向倒行合成。DNA 聚合酶Ⅲ全酶反复制叉前进方向，沿模板链 3′→5′方向进行 5′→3′合成。DNA 聚合酶的合成，必须有 3′羟基的多核苷酸为引物（primer），才能将添加的核苷酸连接到羟基上。引物是在引发酶（primase）催化下以 DNA 为模板合成的一小段 RNA，约为 10 几个核苷酸。RNA 引物为聚合酶提供了合成 DNA 的 3′－OH。引发酶和其他几种蛋白质在后随链上组成了引发体（primasome）。聚合酶在引发体导引下合成 1 000～2 000 个核苷酸的 DNA 片段，这些片段以发现

者冈崎命名为冈崎片段(Okazaki fragment)。DNA 聚合酶Ⅰ具有 5′→3′外切酶活性,可将引物置换为与模板链互补的 DNA 片段。冈崎片段之间的切口则由 DNA 连接酶(DNA ligase)催化,将前一片段 3′-OH 与相邻片段的 5′磷酸基共价结合而封闭(图 15-8)。

实际上,与前导链和后随链复制相关的酶和蛋白质,在复制过程中并不是分别活动的,而是在复制叉处结合成一个活动单位,称为复制体(replisome)。复制体中包括引发体、两个 DNA 聚合酶Ⅲ全酶复合物和合成中的前导链与后随链(图 15-9)。复制体的形成大大提高了复制的效率。

由于复制体中,DNA 聚合酶Ⅲ形成二体,而后随链的合成要与前导链同时进行,但后随链的合成又要比前导链滞后一个冈崎片段,因此后随链的合成是以一种特殊方式进行。在复制叉处,后随链模板链形成一折返袢,从而使后随链的 DNA 聚合酶能够和前导链的 DNA 聚合酶接触。也正是由于折返,使每一段合成完成的冈崎片段的 3′末端可与下一要合成的片段的起始点紧靠在一起,结果使合成方向与前导链一致继续合成下去(图 15-10)。

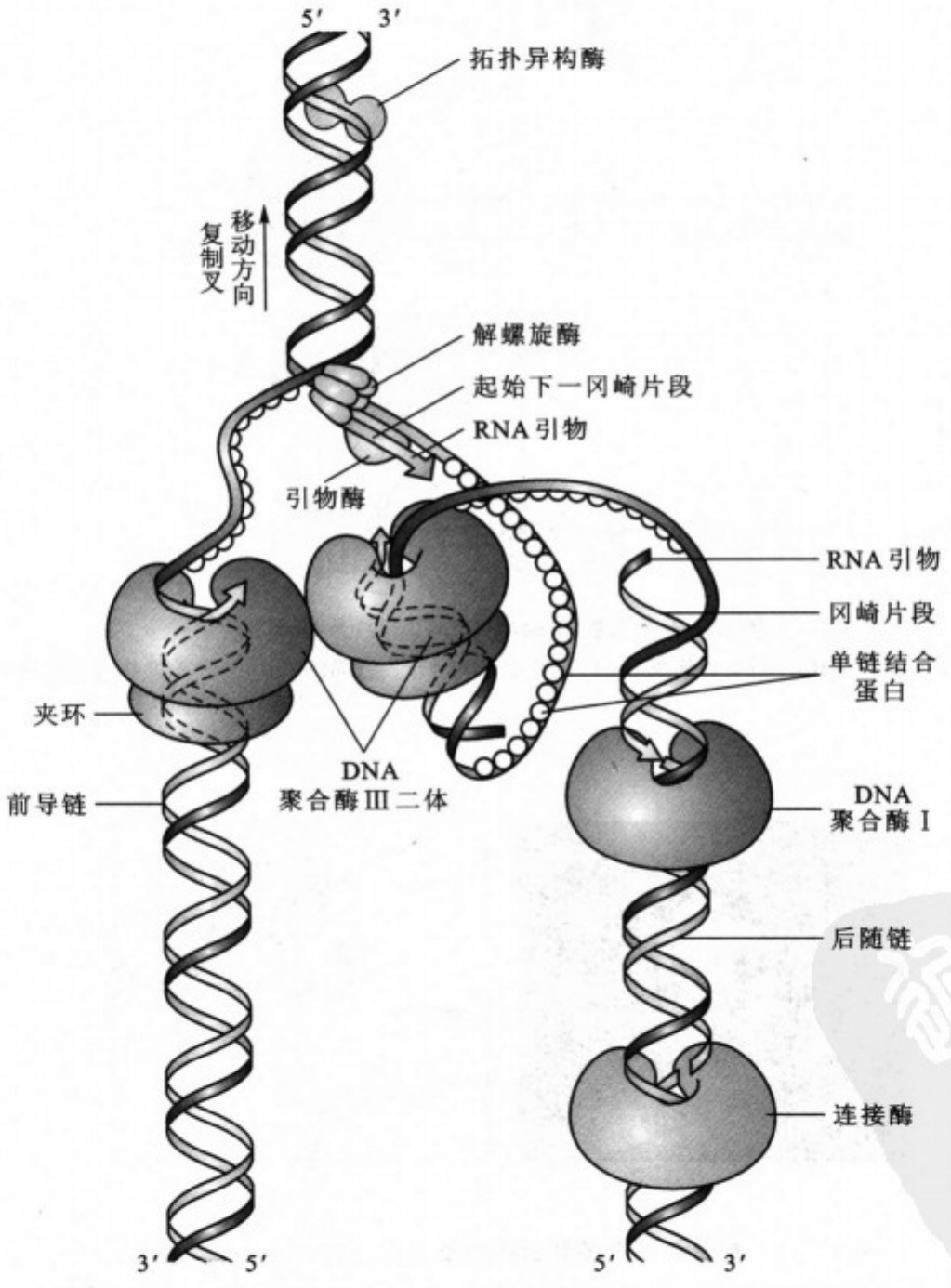


图 15-7　细菌 DNA 复制叉处的复制体和复制相关蛋白(Griffiths A J F,2005)

DNA 滑动夹环将 DNA 聚合酶Ⅲ与 DNA 结合,

DNA 聚合酶Ⅲ全酶中的 β 亚基二体形成环形结构,环绕在 DNA 链上

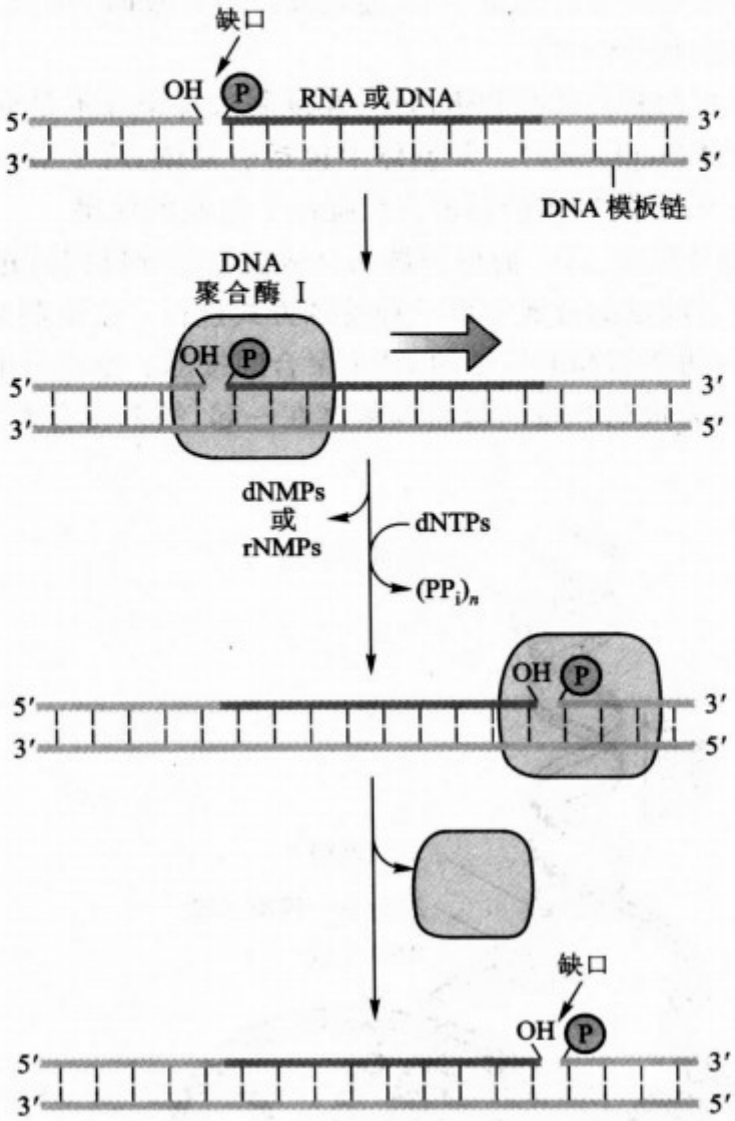


图 15－8　引物置换与相邻冈崎片段的连接

DNA 聚合酶Ⅰ将 RNA 引物置换成 DNA，两段相邻冈崎片段之间的缺口由 DNA 连接酶催化封闭

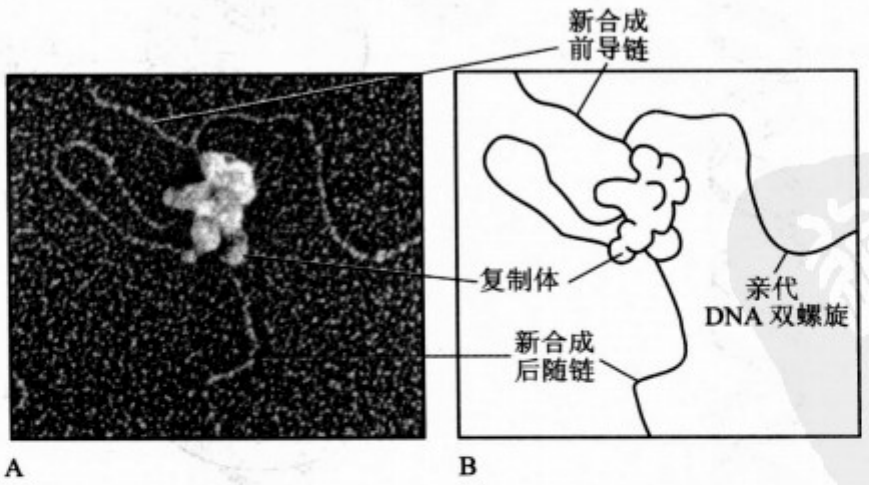


图 15－9　复制叉处有关蛋白构成复合物（Alberts B et al，2004）

A. 复制结构的电镜图像，复制体沿模板链滑动，合成新的 DNA 链　B. A 图的示意图

四、蛋白质的降解

（一）蛋白酶体的结构

细胞中的蛋白质也有一定的寿命，一些受损伤、衰老失效和折叠错误的蛋白质要被降解。因而细胞中特定蛋白质的合成与降解，保持了蛋白质量的动态平衡。

虽然细胞内大部分损伤蛋白质分子是在胞质溶质中和溶酶体中分解，但是真核细胞中大多数蛋白质的降解是由一种大的胞质溶质蛋白质水解复合物来执行，这种复合物称为蛋白酶体（proteasome）。

蛋白酶体在结构形态上呈长形，中间为一圆筒，圆筒中央为一腔，其活性部位朝向内腔。圆筒的两端各盖有一帽状结构，帽是由 10 几种不同的亚基组成的蛋白质复合物，可与要降解的蛋白质结合，将其送入圆筒的中央腔中（图 15－46）。

（二）蛋白酶体降解蛋白质的机制

蛋白酶体降解蛋白质的机制与溶酶体和胞质溶质的不同，前者最主要的特点是在降解蛋白质的途径中，首先要对注定降解的蛋白质在赖氨酸侧链上连接泛素（ubiquitin）分子，这一变化被称为泛素化（ubiquitination）。泛素是由 76 个氨基酸残基组成的多肽。

泛素化要经过 3 步：① 泛素激活酶（E1）的激活。此反应是通过添加泛素分子发生的，需要 ATP。② 泛素分子转移。泛素分子加接到泛素缀合酶（E2）的半胱氨酸残基上。③ 加接泛素标签。由泛素连接酶（ubiquitin ligase）（E3）催化，在 E2 结合的泛素分子与靶蛋白（要降解）的赖氨酸残基间形成肽键。

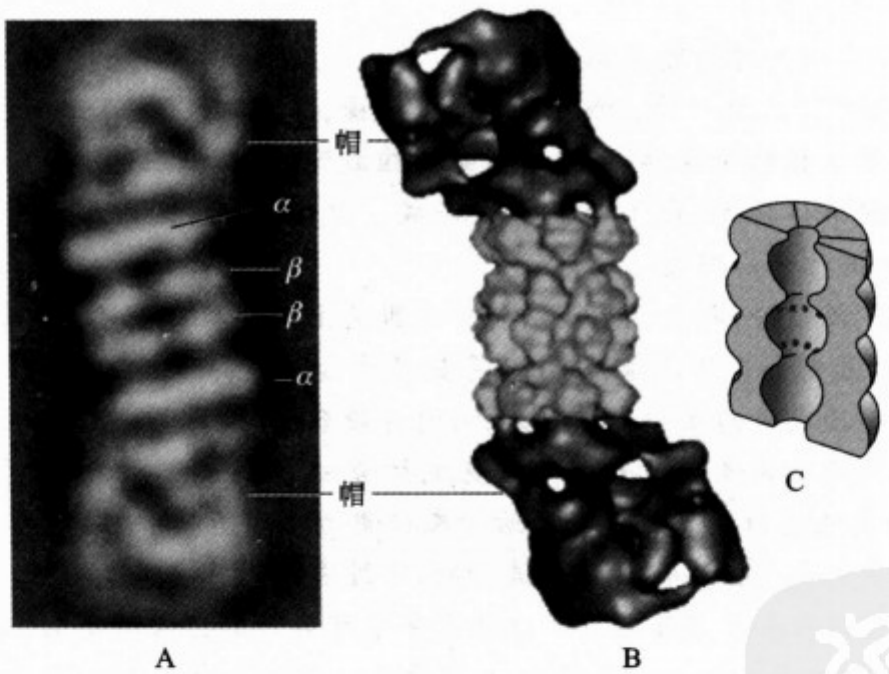


图 15－46　蛋白酶体的结构形态（Alberts B et al，2004）

A. 根据计算机处理显示出的蛋白酶体图像，呈圆筒状，两端各盖有一帽状结构

B. 蛋白酶体纵剖面示意图，中央为圆筒腔　C. 蛋白酶体圆筒剖面示意图

此三步反应可反复多次，每次加接上一个泛素分子。多泛素链可被蛋白酶体“帽”识别，将带有多泛素链的蛋白质送入蛋白酶体圆筒腔中降解。蛋白质被切割成许多小的肽片段（7～8 个残基），而泛素分子保持完整（图 15－47）。

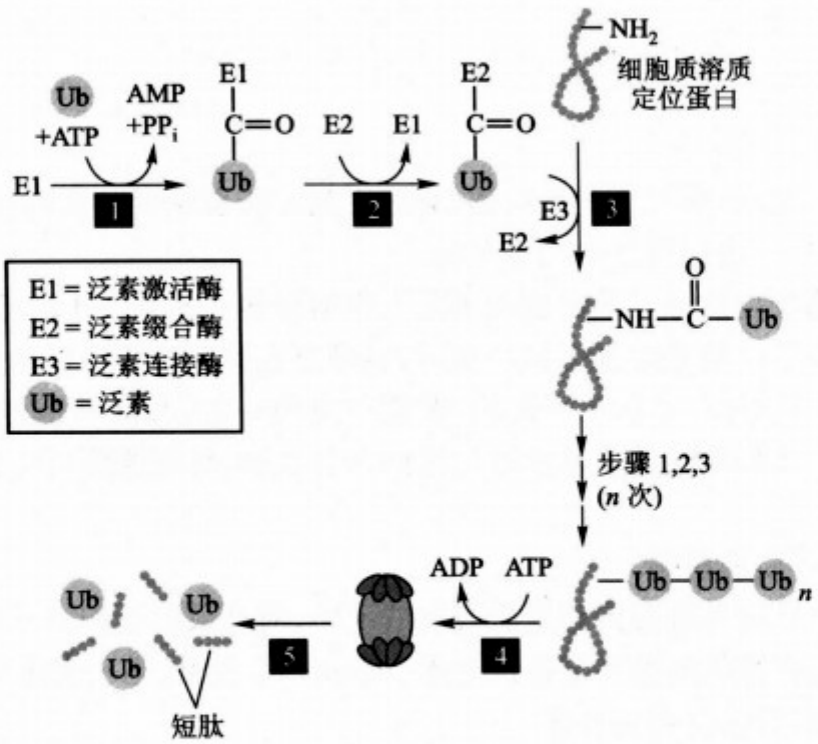


图 15－47　泛素化蛋白质被蛋白酶体降解过程(Lodish H et al,2004)

提　　要

生物个体或细胞含有的全部基因称为基因组。

DNA 复制是按半保留方式进行的,DNA 双螺旋先解旋,DNA 双股链解开,于是以每股链为模板,按碱基配对原则,各合成了 1 条互补的新链,新链同旧链结合组成了两个新的 DNA 分子。新链的合成是在 DNA 聚合酶的催化下,由核苷酸单体按 5′→3′的方向聚合而成。以 3′→5′模板链合成的新链称为前导链,以另一条模板链为模板合成的新链称为后随链。

细菌中有 3 种 DNA 聚合酶,即Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ,其中酶Ⅲ是主要的聚合酶,聚合酶Ⅰ在填补空缺和修复错误方面发挥作用。DNA 的复制是半不连续性的,前导链是连续合成,而后随链需先以合成冈崎片段的形式,经连接酶的作用,连接成一段成熟的互补链。因此,冈崎片段合成时,也需要先合成一小段引物。RNA 引物以后被聚合酶Ⅰ切除,并在此酶的催化下合成一股脱氧核糖核苷酸链填补起来,再经 DNA 连接酶催化衔接。DNA 复制过程中,许多复制蛋白是装配成一定结构来行使功能的复制体。

真核生物的 DNA 复制也是按半保留方式进行的,不过真核基因组中有若干个复制单位,每一个单位称为复制子,每一个复制子具有 1 个复制起点。这些复制子可同时进行双向复制,加快了复制速度。真核生物有 5 种 DNA 聚合酶,其中 α、β、δ 和 ε 位于核中,γ 则存在于线粒体中。DNA 聚合酶 α 是主要的复制酶,由 4 个亚基组成。真核生物的染色质具有核小体结构,DNA 复制时,复制区的 DNA 链暂时与组蛋白分开,复制后的子链再重新构成核小体。端粒是真核细胞内染色体末端的 DNA 重复序列,其 DNA 复制行为不同于常规的 DNA 复制,是由端粒酶来进行的。

无论是原核生物还是真核生物中,DNA 复制均存在着滑动夹环机制。其功能是有助于增强聚合酶复制 DNA 的持续性和复制速率。原核生物中为 β 蛋白二聚体夹环,真核生物中为 PCNA 三聚体夹环。

DNA 复制除叉式复制外,还存在另外的两种复制方式,即滚环复制和环式复制。滚环复制是一种快速复制方式。

DNA 分子贮存的遗传信息转变为特定产物的过程称为基因表达。DNA 的信息通过转录传递给 RNA,再经过翻译传递给蛋白质,即所谓的“中心法则”。

转录是以 DNA 的一股链为模板合成 RNA。RNA 共分 3 类，即 mRNA、tRNA 和 rRNA。RNA 的合成需要有 RNA 聚合酶的催化。原核生物中只有 1 种 RNA 聚合酶，这种聚合酶的全酶由 5 个亚基组成，即两条 α 链、1 条 β 链、1 条 β′链和 1 条 σ 链。σ 链分别在转录的起始和终止时发生作用。真核生物中有 3 种 RNA 聚合酶，即聚合酶Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ。聚合酶Ⅱ和Ⅲ均位于核液中，前者催化 mRNA 的合成，后者催化 tRNA 和 5 S rRNA 以及其他小 RNA 的合成；聚合酶Ⅰ存在于核仁中，负责催化 rRNA 的合成。

原核生物启动子是 RNA 聚合酶结合部位，启动子中的 TATA 框是聚合酶的结合位点。被转录的 DNA 模板上有提供转录终止信号的区域，即终止子，可使转录物形成发夹结构。按终止子在转录终止中的作用强弱，可分成依赖于 ρ 因子的弱终止子和不依赖于 ρ 因子的强终止子。原核生物的 mRNA 转录物不需修饰即可用于翻译。

真核生物 mRNA 最初合成的转录产物为前体 mRNA，要经过转录后的加工修饰才能成为成熟 mRNA。这些加工过程包括：① 5′端戴帽。② 3′末端加尾。③ 内含子以及一些非编码的插入序列的切除。④ 链内某些核苷酸的甲基化。

原核细胞中的 16 S、23 S 和 5 S rRNA 的 3 种基因是混杂排列在一个操纵子中，其间还插入有 tRNA 基因，因此最初的转录物为前体 rRNA，经切割而成各种 rRNA。真核生物有 18 S、5.8 S、28 S 和 5 S 4 种 rRNA。前三者的编码基因存在于核仁组织区，先转录成前体 rRNA，切割后分成各种 rRNA。5 S RNA 基因则单独存在，单独转录。tRNA 基因转录的最初产物为前体 tRNA，经加工后成为成熟 tRNA。这一过程包括：切除 5′末端的先导序列和内部的插入序列，在 3′末端加上 5′－CCA－OH，对内部某些核苷酸进行修饰。

mRNA 所携带的遗传信息在 tRNA 和核糖体的配合下，翻译成蛋白质。核糖体是 mRNA 上密码翻译的场所，tRNA 则是氨基酸的运载体。新生肽链的合成还必须有蛋白质因子的参加，如起始因子、延长因子和释放因子等。翻译起始时，在原核生物中，是由核糖体 30 S 小亚基同起始氨酰基 tRNA 在几种起始因子的协助下首先形成起始复合物。起始氨酰基 tRNA 在真核生物中是携带甲硫氨酸。在原核生物中携带的是甲酰甲硫氨酸。起始的氨酰基 tRNA 可识别起始密码子 AUG。随后，核糖体大亚基同起始复合物结合。起始氨酰基 tRNA 只同核糖体 P 位结合，第二个氨基酸则被带入 A 位。在肽基转移酶的催化下，P 位上的甲硫氨酸或甲酰甲硫氨酸同 A 位上的氨酰基 tRNA 形成二肽基 tRNA，游离的 tRNA 从 P 位上释放。此过程反复进行，肽链逐渐延长。当核糖体移到 mRNA 的终止密码子时，在释放因子作用下，停止翻译，多肽链释放。

在细菌中存在有操纵子调控机制。操纵子是由结构基因和相邻的一组调节基因组成的协调单位。真核基因表达调控较为复杂。

蛋白质的合成有的是在游离核糖体上进行，有的是在内质网上结合的核糖体上进行。膜结合核糖体上合成的蛋白质是分泌性的和膜中的整合蛋白，而游离核糖体上合成的蛋白质则分别进入细胞核、线粒体、叶绿体或过氧化物酶体，或贮留于胞质溶质。蛋白质在细胞内区间的运送途径大致分为孔门运输、跨膜运输和膜泡运输。所运输的蛋白质一般都具有分拣信号，称作输入定位序列。不同类型输入定位序列可指导蛋白质在细胞内达到不同的目的地。细胞中蛋白质的定位和跨膜运输需要分子伴侣的协助。分子伴侣在蛋白质折叠和组装过程中，能够防止肽链内和肽链间的错误折叠或聚集作用。新合成的、带有核定位信号的核蛋白质在向细胞核运输的过程中需要与存在于细胞质内的输入受体结合，然后穿过核孔进入细胞核。内质网核糖体合成的蛋白质有的通过细胞的分泌途径最终定位到细胞内的特定部位或分泌到细胞外。有的成为跨膜蛋白插入膜中。这类蛋白质在 N 末端有一段为 10～30 个疏水氨基酸编码的序列，称为信号肽，具有引导后面的多肽链进入内质网腔的作用。信号肽进入腔后被切除。有的多肽链中有多个内部信号肽和停止转移信号片段，形成多次穿膜整合蛋白。

在真核生物中，大量蛋白质的降解是在溶酶体中进行的。有些折叠错误和失效蛋白质的降解是由蛋白酶体来完成。蛋白酶体是由一些不同的蛋白酶组成的复合体。需要被清除的蛋白质上共价结合有几个泛素分子，作为“清除标签”。

复习思考题

1. DNA 复制有哪些基本要点?
2. 端粒复制的特点如何?
3. 原核生物与真核生物的转录过程有何主要差别?
4. 真核生物的 3 种 RNA 聚合酶的分布部位与功能各有何不同? 如何鉴别?
5. 真核生物前体 mRNA 与成熟 mRNA 在分子结构上有何差别,其转录后的加工修饰如何?
6. 什么叫剪接体? 它的作用如何?
7. 原核生物的操纵子学说的要点如何?
8. 已知的转录调控因子的 DNA 结合结构域有哪几种,它们的特点何在?
9. 信号学说怎样解释蛋白质的定位合成与分解?
10. 蛋白质合成后通过哪些途径运送到其终极目的地?
11. 线粒体蛋白的跨膜运输有哪些特点?
12. 内质网途径的蛋白质合成有哪些特点? 这些蛋白质的归宿如何?
13. 什么叫蛋白酶体,有何生物学功能? 其作用机制如何?

主要参考文献

陈小明,杨胜利. 1999. 分子伴侣与蛋白质折叠. 生物工程进展,13(1):30 - 35.
冯佑民,张有尚. 1992. 蛋白质折叠. 基因分子生物学研究进展. 上海:上海科学技术出版社.
胡二丁,杨静. 1988. 信号肽与初生蛋白质的跨膜运送过程. 生物化学与生物物理进展,15(3):162 - 169.
胡美浩. 1994. 真核生物中基因的转录调控. 生物化学与生物物理进展,21(2):117 - 122.
黄胜和,徐钤. 1998. 复制酶体的展望和疑问. 生物化学与生物物理进展,17(6):425 - 429.
黄仲贤,颜伟强. 1995. 锌指类基因调控蛋白——生物无机分子和分子生物学发展的新领域. 生物化学与生物物理进展,22(3):208 - 213.
蒋达和. 1990. 动物细胞 DNA 聚合酶的研究新进展. 生物化学与生物物理进展,17(5):339 - 342.
金由辛. 1992. RNA 的编辑. 基因分子生物学研究进展. 上海:上海科学技术出版社.
李明,贾弘禔. 1995. 蛋白质 - DNA 相互作用与真核基因转录. 生物化学与生物物理进展,22(1):13 - 17.
刘定干. 1994. 真核 mRNA 3′非翻译区的功能研究进展. 生物化学与生物物理进展,21(3):215 - 217.
刘望夷,祁国荣. 1989. 真核生物核糖体 RNA 基因的结构与表达. 真核生物基因的结构与功能. 北京:科学出版社.
刘伟. 1999. 细胞内蛋白质输送的信号理论和分子机理. 生物化学与生物物理进展,26(6):618 - 620.
卢柏松,黄培堂. 1994. 蛋白质剪接与一类新的可移动遗传因子. 生物化学与生物物理进展,21(6):491 - 494.
陆长德. 1992. 真核 DNA 复制. 基因分子生物学研究进展. 上海:上海科学出版社.
罗文捷,焦仁杰,翟中和. 1995. DNA 的核骨架结合序列(MARs)研究进展. 细胞生物学杂志,17(2):54 - 58.
倪祖梅. 1998. 端粒酶介绍. 细胞生物学杂志,20(4):145 - 152.
沈珝琲,方福德. 1996. 真核生物表达调控. 北京:高等教育出版社.
孙逎恩. 1990. 分子遗传学. 南京:南京大学出版社.
屠郑,张志文,梁克珊. 1995. 真核细胞基因转录抑制的分子机理. 生物化学与生物物理进展,22(6):498 - 502.
王亚馥,戴灼华. 1999. 遗传学. 北京:高等教育出版社.
杨福愉. 1991. 蛋白质跨膜运送研究的新进展. 生物化学与生物物理进展,18(2):81 - 87.
杨学军,冯威健,温进坤. 1996. 端粒与端粒酶研究进展. 生物化学与生物物理进展,23(6):513 - 516.
俞俊等. 1998. 分子伴侣的多重功能. 生物化学与生物物理进展,25(2):106 - 110.
张玉秀,柴团耀. 1999. HSP70 分子伴侣系统研究进展. 生物化学与生物物理进展,26(6):554 - 558.
郑东东. 1996. 分子伴侣在蛋白质折叠中的作用. 细胞生物学杂志,18(2):68 - 72.
朱桢. 1994. 植物基因转移产物的定位与加工. 生物工程进展,14(2,3),51 - 58,24 - 30.
Alberts B, Bray D, Johnson A et al. 2004. Essential Cell Biology—An Introduction to the Molecular Biology of the Cell. New York

4. 接触抑制

培养中的正常细胞表现有单层生长的属性。当分散的分裂细胞达到相互汇合接触后,即停止分裂和生长,这种现象称为接触抑制(contact inhibition)。实验表明,质膜上的糖蛋白和糖脂可能和产生接触抑制有关。肿瘤细胞明显地丧失了接触抑制属性,细胞相互接触后仍不受控制地继续分裂,细胞重叠堆积,肿瘤细胞接触抑制性质的丧失同质膜的糖蛋白和糖脂成分的变化有关。

5. 激素

动物和植物的许多激素对细胞分裂有促进作用。例如脊椎动物脑下垂体的生长激素(somatotropin)刺激各种细胞分裂。雄激素(androgen)和雌激素(estrogen)也能刺激性器官组织和其他组织的细胞繁殖。雌激素的过多刺激有促进生癌的作用。植物生长素(auxins)(乙酸及其他一些类激素化合物)、细胞分裂素(kinen)(腺嘌呤衍生物)、赤霉素(gibberelin)(赤霉酸衍生物)以及其他一些类激素化合物,对植物细胞的生长和分裂有促进作用。

提　要

生命的存在和延续是通过细胞生长和分裂实现的。细胞分裂的方式各类生物有所不同,原核生物多通过二分裂方式进行分裂,细胞在 DNA 复制以后,中部质膜内陷形成褶,并产生了新壁物质,使细胞一分为二。

真核生物的细胞分裂有 3 种方式,即无丝分裂、有丝分裂和减数分裂。其中无丝分裂可能不是一种正常分裂方式。

有丝分裂过程中,细胞核发生了明显的变化,根据其变化的特点,大体上可分为 5 个阶段,即前期、前中期、中期、后期和末期。

(1) 前期中染色质凝缩成染色体,每条染色体由两条姐妹染色单体组成。纺锤体开始形成,核仁散开。

(2) 前中期。核纤层蛋白磷酸化,核膜破裂,纺锤丝连接到染色体的动粒上。和染色体相连的纺锤丝称为染色体微管,其他纺锤丝称为极微管。染色体向着赤道面集中。

(3) 中期。染色体排列在赤道面上,两条姐妹染色单体靠着丝粒连在一起,并各面向一极。

(4) 后期。姐妹染色单体的着丝粒彼此分开。随着染色体微管的缩短和极微管的延长,两条姐妹染色单体各移向一极。

(5) 末期。核纤层蛋白去磷酸化,在聚集在每极的染色体组周围形成核被膜,纺锤体散开,染色体松展,核仁重新出现。

在前中期染色体向赤道面移动和后期时染色体向极区移动均与纺锤体微管作用有关。前中期两条姐妹染色单体的动粒上各连有一组伸向一极的微管,由于两组微管作用力平衡,使染色体排列到赤道面上。后期中,染色体微管缩短产生的拉力和极微管延长产生的推力,共同使两组染色体分别移向一极。

细胞分裂过程中除核分裂外,还要进行细胞质分裂。各类生物的细胞质分裂方式不同。动物细胞,在细胞中部的质膜下方由微丝和肌球蛋白装配成环绕一周的收缩环,随着收缩环的收缩,细胞表面不断内陷形成分裂沟,最后将两个子细胞的细胞质分开。植物细胞是通过在细胞中部形成细胞板,从而将细胞质分隔开。成膜体从一极观,最初在细胞中央呈轮胎状,随后向中心和四周延伸,将细胞完全分隔开。成膜体中含有形成初生壁的物质。当成膜体膜和质膜相连后,即成为子细胞质膜的一部分,两层膜间的物质沉积成初生壁。藻类、真菌和细菌在胞质分裂时,先是质膜内陷,随之在内陷质膜之间有细胞壁物质沉积,不断内陷的质膜和壁的前缘在细胞中央相会,将细胞一分为二。

有性生物在形成配子时要进行减数分裂。减数分裂是由二倍体性母细胞在 DNA 复制之后连续进行 2 次细胞分裂使染色体数减半的过程。第一次分裂,同源染色体分开,染色体数比性母细胞的减少了一半;第二次分裂,染色体数不变,但姐妹染色单体分开,每一子细胞核中的 DNA 含量减少了一半。

减数分裂Ⅰ的前期Ⅰ进行的时间比较长，变化复杂，传统上分为几个阶段：细线期，偶线期，粗线期，双线期和终变期。

前期Ⅰ中最主要的变化是同源染色体配对和非姐妹染色单体发生交叉、互换，实行染色体重组。

在前中期Ⅰ，染色体向赤道面汇集。中期时以染色体端部排列在赤道面上，同源染色体的着丝粒则分居赤道两侧。后期Ⅰ中同源染色体分开，末期Ⅰ，核重建。减数分裂Ⅰ完成后，或进行细胞质分裂，或直接进入减数分裂Ⅱ。减数分裂Ⅱ类似于1次有丝分裂，在此过程中，每1染色体的姐妹染色单体分开，分别移向一极。末期Ⅱ时，核膜重新形成，染色体松展。随之进行细胞质分裂。减数分裂完成后，产生了4个单倍体细胞。

在细胞周期中细胞两次分裂之间的时期称为间期。间期是指由一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂开始的时期，在此期间细胞要进行活跃的生物合成和生长。根据DNA的合成变化又可将间期划分为G_1、S和G_2三个期。DNA在S期进行合成。从有丝分裂结束到S期开始为G_1期，从S期完成到下次有丝分裂开始为G_2期。G_1期中合成了能促进细胞进入S期的因子。各种细胞，进入G_1期所占的时间差别很大，快速分裂细胞G_1期很短。有的细胞从G_1期暂时退出细胞周期，进入G_0期，处于静止状态。在S期中进行DNA合成，同时在细胞质中合成组蛋白。G_2期中合成了进行有丝分裂所需要的蛋白质和刺激因子。

细胞周期的运转是一个受到严格有序的调控的过程。在调节系统中，周期蛋白和周期蛋白激酶的变化起了关键性的作用。

细胞周期的变化要受许多因素的控制，抑素、cAMP、激素等都对细胞的分裂的速率有明显影响。

复习思考题

1. 说明减数分裂的意义和过程，前期Ⅰ都有哪些主要变化？
2. 减数分裂中同源染色体配对和联会都同哪些因素有关？
3. 动物、植物和细菌的细胞分裂方式有何不同？列表说明。
4. 说明细胞分裂后期染色体移向两极机制。
5. 说明真核细胞分裂过程中核膜破裂和重新装配的调节机制。
6. 什么叫细胞周期？各阶段的主要变化是什么？
7. 细胞周期的调控是如何进行的？
8. 掌握以下几个概念：偶线期DNA、灯刷染色体、同源染色体、联会染色体、重组小结、有丝分裂器、有丝分裂指数、收缩环、G_0期。

主要参考文献

郝水. 1982. 有丝分裂与减数分裂. 北京：高等教育出版社.

李汝琪. 1983. 谈谈遗传学中若干基本问题. 遗传，4：1－5.

邵伟. 1982. 细胞周期浅说. 细胞生物学杂志，3：44－49.

汪堃仁，薛绍白，柳惠图. 2002. 细胞生物学. 北京：北京师范大学出版社.

王运吉等. 2000. 细胞生物学. 北京：中国轻工业出版社.

翟中和等. 2000. 细胞生物学. 北京：高等教育出版社.

Alberts B et al. 2002. Molecular Biology of the Cell. New York and London：Garland Publishing，Inc.

Gerald K et al. 2002. Cell and Molecular Biology. New York：John Wiley and Sons Inc.

Darnell et al. 1995. Molecular Cell Biology. New York：W H Freeman and Company.

Avers C J. 1986. Molecular Cell Biology. Massachusetts：Addison－Wesley Publishing Company.

Berendes H D. 1973. Synthetic Activity of Polytene Chromosome. International Review of Cytology，35：61－116.

Crossin K L，Carney D H. 1981. Evidence that microtubule depolymerization early in the cell cycle is sufficient to initiation DNA synthesis. Cell，23：61－71.

Elseth G D, Baumgardner K D. 1984. Chromosome of Bacteria in: Genetics. Massechusets: Addisom - Wesley Publishing Company.

Fuge H. 1977. Ultrastructure of the mitotic spindle. International Review of Cytology, Supplement 6: 1 - 58.

E Penne. 1998. Cell division gatekeepers identified. Science, 279: 477 - 478.

Elledge S J. 1998. Mitotic Arrest: Mad2 prevents sleepy from walking up the APC. Science, 279: 999 - 1000.

Hwang L H, L F Lau, D L Smith et al. 1998. Budding yeast Cdc20: a target of the spindle checkpoint. Science, 279: 1041 - 1044.

Kim H, D P Lin, S Matsumoto et al. 1998. Fission Yeast Slp1: an effector of the Mad2 - dependent spindle checkpoint. Science, 279: 1045 - 1047.

Zachariae W, A Shevchenko, P D Andrews et al. 1998. Mass spectrometric analysis of the anaphase - promoting complex from yeast: identification of a subunit related to cullins. Science, 279: 1216 - 1222.

(樊廷俊)

第十七章　细胞分化

多细胞生物由受精卵开始发育生长，形成了由多种细胞构成的有机体，例如人类成体即是由 200 多种细胞组成。生物个体的这些细胞都是由同一个受精卵分裂而来，然而不同种类的细胞无论在形态结构上，还是生理功能上都有明显的差异。在个体发育过程中，后代细胞间在形态、结构和生理功能上发生差异的过程称为细胞分化（cell differentiation）。

在单细胞生物中，虽然没有像多细胞生物那种典型的细胞分化过程，但是在其生活周期中，细胞也表现出有规律的形态结构和生理功能上的阶段性变化，这种变化也具有细胞分化的性质。例如衣藻，在由合子到成熟细胞发育周期中，即具有明显的细胞分化变化（图 17－1）。

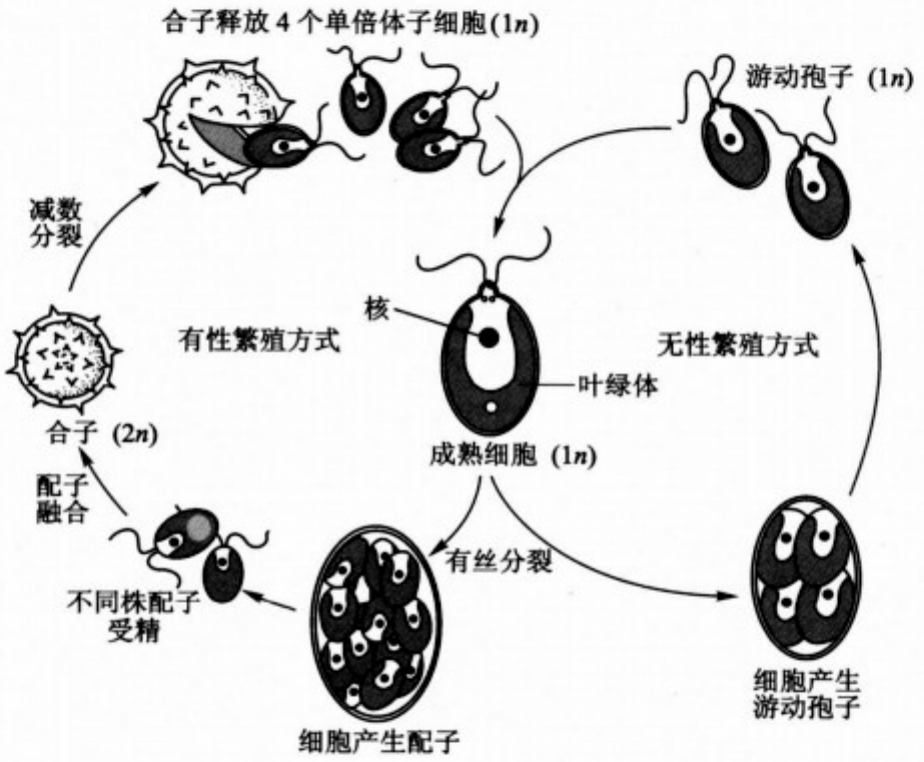


图 17－1　单细胞原生生物衣藻生活史中的细胞分化现象（Avers C J，1986）
衣藻具有有性和无性两种生殖方式。在有性生殖中，配子融合（受精）形成合子，再经过减数分裂使染色体数恢复到原先的水平。在无性生殖中，机体通过有丝分裂产生游动孢子（1n）进行繁殖。繁殖周期中有孢子与配子的变化

第一节　细胞分化的基本特征

一、形态结构发生差异

多细胞生物成体中，各种细胞在直观上表现出大小、形状和结构上的差别。这种差别一般与细胞的功能相适应。大多数细胞以结合成组织和器官的形式存在，因而细胞的形状一般与其存在的部位和行使的功能有关（图 17－2）。

第十八章　细胞凋亡

多细胞生物的个体发育过程是从受精卵开始，细胞是作为机体中具有高度时空秩序的成员而存在，它的一切活动都受到了整体的调节和控制。无论是胚胎还是成体中都存在着细胞分裂和细胞死亡两种变化。一个健康人，总细胞数大约为 40×10^9 个细胞，而每一小时就要有几十亿个骨髓细胞和肠细胞死亡。

第一节　基本概念

一、细胞坏死与凋亡的区别

体内细胞死亡有两种方式，即坏死（necrisis）与凋亡（apoptosis）。前者是指细胞受到物理、化学因素的损伤，如机械损伤、毒物、微生物、辐射等，引起的细胞死亡。坏死的特点是：细胞质膜和核被膜破裂，细胞骨架和核纤层解体。细胞质溢出，影响到周围细胞，发生炎症反应。

在正常生理条件下，细胞中存在着存活途径和死亡途径。细胞受特定的细胞外信号或细胞内信号的诱导，死亡途径被激活，于是在有关基因的调控下发生死亡，细胞的这种死亡方式称为程序化细胞死亡（programmed cell death），该词是在 1965 年由 Lockshin R. 和 Williams C. 在对蚕发育研究中创用的。1972 年，Kerr J. F. 等在研究组织变化时又创用了细胞凋亡（apoptosis）一词，是指细胞受到生理刺激发生的死亡（图 18－1）。apoptosis 来源于希腊词，是秋天树木落叶之意，用来表示细胞的这种死亡方式比较形象化；然而从生物学意义上来说，“程序性细胞死亡”是个体发育、存活所必需的正常秩序的一部分。现在，细胞凋亡与程序化细胞死亡是作为两个同义词在学术界同时并用。

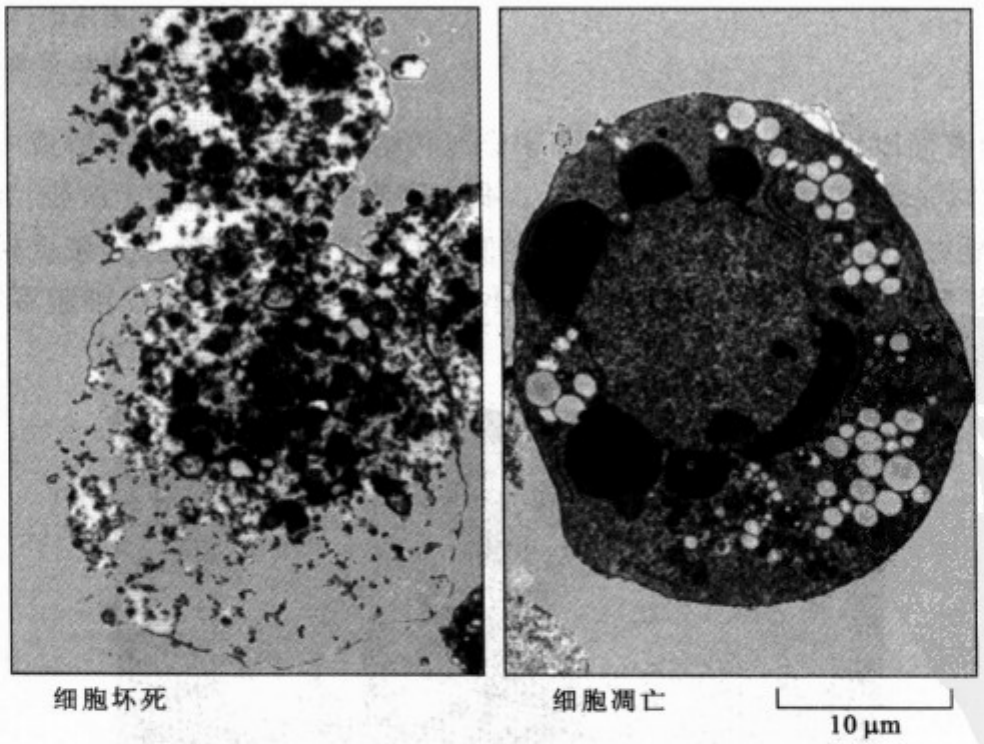
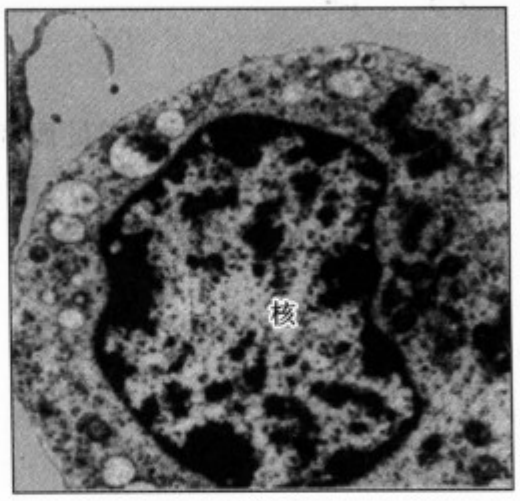


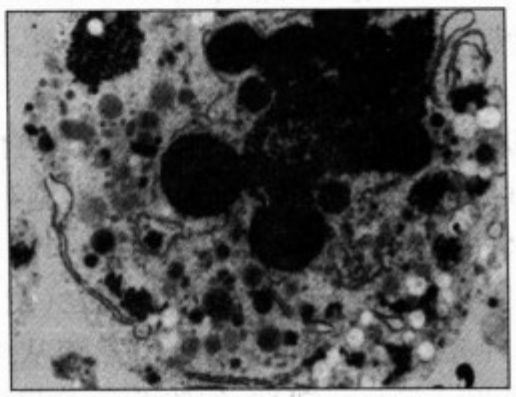
图 18－1　细胞坏死与凋亡变化的形态差异

由此可见，细胞外信号诱发的细胞自杀程序称为细胞凋亡。细胞凋亡在性质上完全不同于细胞坏死（necrosis）。细胞死亡程序启动后，细胞内发生了一系列结构变化，如细胞质凝缩，细胞萎缩，细胞骨架解体，

核纤层分解，核被膜破裂（图 18－2）。除了这些形态特征外，在进行 DNA 电泳分析时发现，核 DNA 分解成片段，出现梯形电泳图（图 18－3）。大量实验表明，核 DNA 断解成片段，是细胞凋亡的主要特征之一。



正常细胞



凋亡细胞

图 18－2　正常细胞与凋亡细胞的电镜形态比较

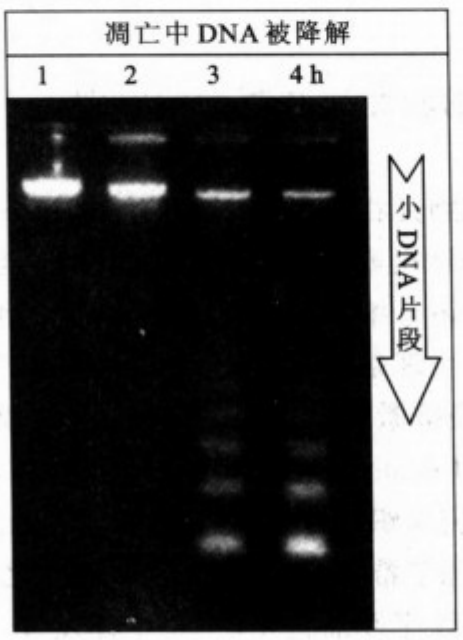


图 18－3　培养细胞受刺激凋亡后 DNA 发生片段化的电泳图（Nagata S，1997）

培养细胞刺激凋亡后 2 h DNA 开始片段化，4h 时更加明显

细胞凋亡时，细胞表面以出芽的方式形成许多球形泡状结构。随后，细胞分解成一些小泡，这些有膜包围的小泡称为凋亡小体（apoptotic body）（图 18－4）。凋亡细胞的质膜性质发生改变，如表面糖基发生改变，可被巨噬细胞表面的凝集素（lectin）所识别；通常位于质膜内脂层的磷脂酰丝氨酸反转到了外脂层，巨噬细胞对暴露的磷脂酰丝氨酸具有识别能力。最后，凋亡小体被邻近的细胞或巨噬细胞吞噬而被清除。细胞凋亡并不危及相邻的细胞，不发生炎症。

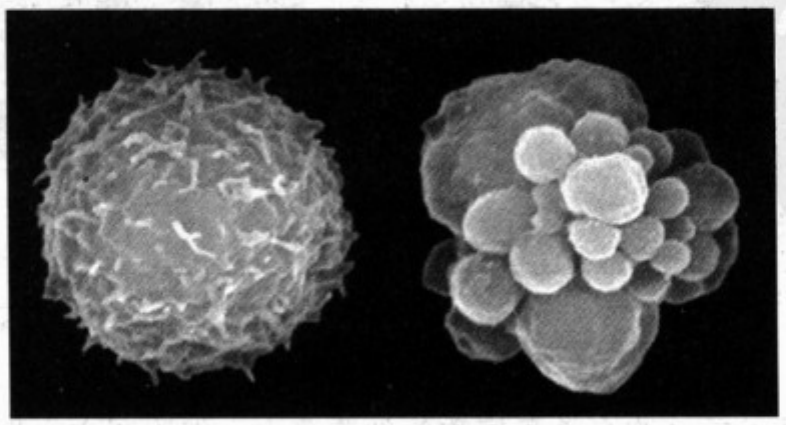


图 18－4　正常淋巴细胞与凋亡淋巴细胞的电镜外形图像对比（Lodish H et al，2004）

左图为正常淋巴细胞，右图为凋亡淋巴细胞，凋亡细胞分解成许多小泡（凋亡小体）

由此可见，细胞凋亡过程可分为4个阶段：引发、执行、吞噬和清除（图18-5）（表18-1）。

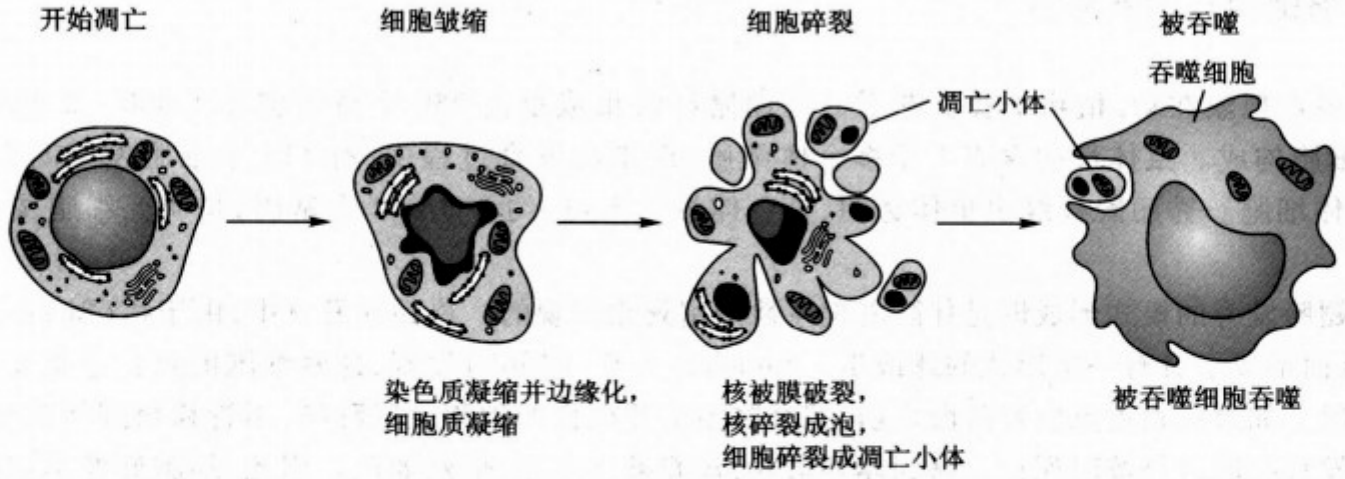


图18-5 细胞凋亡过程形态变化示意图（Kuby J，1997）

凋亡早期，染色质凝缩，并在核内边缘化。大部分细胞器仍保持完整；至后期，细胞质和细胞核碎裂，形成凋亡小体。凋亡小体最后被吞噬细胞所吞噬

表18-1 细胞凋亡与细胞坏死的区别

比较项目	程序性细胞死亡	细胞坏死
诱导因素	体内生理性信号	强烈的刺激因素
质膜	不破裂	发生破裂
细胞质	由质膜包围形成凋亡小体	溢出，细胞破裂成碎片
细胞器	无明显变化	肿胀、破坏
细胞核	固缩、断裂	核被膜破裂
染色质	沿核膜凝缩成半月形团块	松解成网状
DNA	有规律降解，呈现梯形电泳带	随机降解
基因活动	由基因调控	无基因调控
代谢反应	有蛋白酶参与的级联反应	无有秩序的代谢反应
对个体影响	个体正常存活	有破坏作用，引起炎症反应

二、细胞衰老与最高分裂次数

体内的干细胞虽然保持着不断分裂的能力，但是随着个体的年龄增长，细胞的增殖能力不断下降。例如从人胚中取出的成纤维细胞进行培养时，可持续分裂60～80次；从一位40岁的成人体内取出的成纤维细胞，则只能分裂40次；如果从一位80岁的老人体内取出的细胞，则分裂30次后即停止分裂。因此，人细胞的最高分裂次数为60～80次。如果将细胞冻存一段时间再复苏，细胞仍对其分裂次数保持着“记忆”，当其分裂次数达到最高分裂次数时，即不再分裂。成纤维细胞的最高分裂次数与动物的寿命有一定的比例关系：龟，90～125次；鸡，15～35次；小鼠，14～28次。植物细胞未发现有最高分裂次数。

细胞增殖能力逐渐减弱的现象称为细胞衰老（cell senescence）。机体的衰老与细胞衰老有一定的关系。Wilmut利用6岁母羊乳腺细胞核，通过移核技术制作成功的克隆羊“Dolly”，提前出现衰老现象。学者们发现，细胞的衰老与染色体端粒的缩短有关，端粒缩短是细胞衰老的重要特征。经过检测，“Dolly”的细胞中的端粒比同龄羊的短了20%。

三、细胞凋亡的普遍性

细胞凋亡现象在动、植物中普遍存在。秀丽隐杆线虫成虫由959个体细胞和1 000～2 000(性别差异)个性细胞构成。虫体最初含有1千多个体细胞,后来在发育过程中,有113个细胞发生凋亡,最后剩下959个体细胞。秀丽隐杆线虫虫体透明,染色体组为6对,约含3 000个基因,是研究细胞凋亡的良好材料。

鸟类翅膀发育的模式形成即是伴随着程序性细胞死亡实现的。鸡胚在发育中,由于指(趾)间的细胞发生死亡,从而形成了具有一定形状的翅或爪。Saunders J. W.(1966)发现,这些细胞的死亡总是发生在一定的发育阶段。如果在临近此发育阶段之前,把这些预定要死亡的细胞进行移植,不管移植到何部位,这些细胞到一定发育阶段时仍按时死亡。移到体外培养,营养条件充足,依然如此。因此,细胞好像是按照个体发育的时间表生存或死亡(图18-6)。

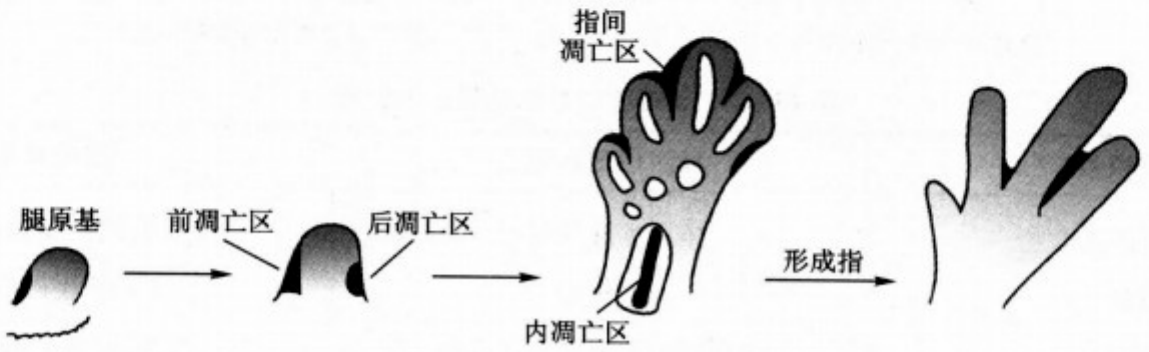


图18-6 鸡腿和爪发育模式与细胞凋亡(Gilbert S F,2000)

哺乳类的肢体发育与鸟类的类似,人胚和鼠胚的肢体原基在初形成时,末端呈球拍状,后来在相当于指(趾)间部位的细胞发生凋亡,才出现了彼此分开的指(趾)。

细胞凋亡在哺乳类个体发育中也广泛存在。例如,早在囊胚晚期,内细胞团细胞保持着旺盛的分裂能力,形成了一柱形的细胞团,细胞团内部为上胚层(epiblasts)细胞。上胚层发育为胚体外胚层、中胚层和胚内内胚层。后来细胞柱中央的上胚层细胞发生程序性死亡,只剩下了与脏内胚层的基膜相接触的一层上胚层细胞存活,因而在柱内部中央形成了一个空腔,即前羊膜腔(proamniotic cavity),此腔为胚胎生长发育预留了空间(图18-7)。上胚层部分细胞的死亡是由于脏内胚层向所有的上胚层细胞发出(死亡)信号,从而导致除了与基膜相接触的细胞外(基膜似乎具有防细胞凋亡的作用),均发生死亡。基膜可发出拯救信号,使与之接触的细胞通过整联蛋白接受拯救信号而存活下来。

哺乳动物中还有一个很重要的程序性细胞死亡的例证,即是生殖管道的发生。胚胎进一步发育,在性别未分化之前,具有雌雄两套生殖管道,一套为米勒管(Müllerian duct),可发育为雌性生殖管道;另一套为中肾管的一部分,称为沃尔夫管(Wolffian duct),可发育为雄性生殖管道。随着个体发育,出现了性别分化,产生了卵巢或睾丸。每一性别个体都要淘汰另一性别的一套生殖管道,雌性淘汰沃尔夫管,而雄性则淘汰米勒管。这种淘汰过程即是通过程序性细胞凋亡实现的。睾丸中的支持细胞可分泌睾酮和抗米勒管激素(anti-Müllerian duct hormone),该激素可与米勒管外围的间充质细胞结合,引起后者分泌旁分泌因子,诱导米勒管上皮细胞凋亡。在雌性个体中,卵巢不能分泌睾酮和抗米勒管激素,缺少这两种激素,沃尔夫管发生凋亡(图18-8)。

植物中同样也存在着细胞凋亡现象,处于逆境中,过敏细胞即发生凋亡。例如,烟草的叶子感染烟草花叶病毒后,叶中的过敏细胞即发生凋亡。这种凋亡有利于避免殃及周围细胞。

续表

基因	染色体定位	引发肿瘤	蛋白质产物
转录因子和转录调节因子			
MADR2	18q21	结直肠癌	TGFβ 调节的 MAD 相关蛋白
DPC4	18q21.1	胰腺癌	TGFβ 调节的 MAD 相关蛋白
RB1	13q14	成视网膜瘤，肉瘤	G^1 至 S 期转录调节因子
WT1	11p12	Wilms 瘤	转录因子（具有锌指结构）
P53	17p13	肉瘤，神经胶质瘤，乳腺癌	转录调节因子，调节 $G^1 \rightarrow S$ 期
VHL	3p25	嗜铬细胞瘤，肾癌	膜蛋白
细胞周期因子			
p16	9p21		Cdk4、Cdk6 抑制剂
p15	9p21		Cdk4、Cdk6 抑制剂
p21	6p21		Cdk2、Cdk4、Cdk3、Cdk6 抑制剂
DNA 损伤修复因子			
BRCA1	17q21	乳腺癌，卵巢癌	DNA 修复因子，与 RAD51 作用
BRCA2	13q12	乳腺癌，胰腺癌	DNA 修复因子，与 RAD51 作用
MSH2			
MLH			
PMS2			
ATM			
其他			
NB1	1p36	成神经细胞瘤	
MLM	9p21	黑色素瘤	
MEN	11q13	垂体瘤	
BCNS	9q31	成神经管细胞瘤，皮肤癌	
RCC	3p14	肾癌	
Maspin 基因	18q21.3	乳腺癌	丝氨酸蛋白酶抑制剂

Cdk：周期蛋白依赖激酶。MAD：某些转录因子中的 MAD 框。RAD：射线敏感基因编码产物。

第六节　原癌基因的激活与细胞癌变

据鉴定，人体中大部分肿瘤并不是由病毒引起的。正常细胞中虽也存在着原癌基因，但其活动要受到严格的精密控制，其编码产物是细胞生长和分化所必需的，不会引起癌症。然而，当原癌基因发生了变化，产生了超出细胞活动所需要的产物，即可引起细胞癌变。原癌基因的这种变化称为原癌基因的激活。原癌基因的激活有多种途径。

原癌基因的表达产物是能促进细胞生长和增殖的蛋白质，如 *ras* 编码的信号转导蛋白。另有一些原癌基因编码生长促进因子及其受体，抗凋亡蛋白和转录因子（图 19－14）。

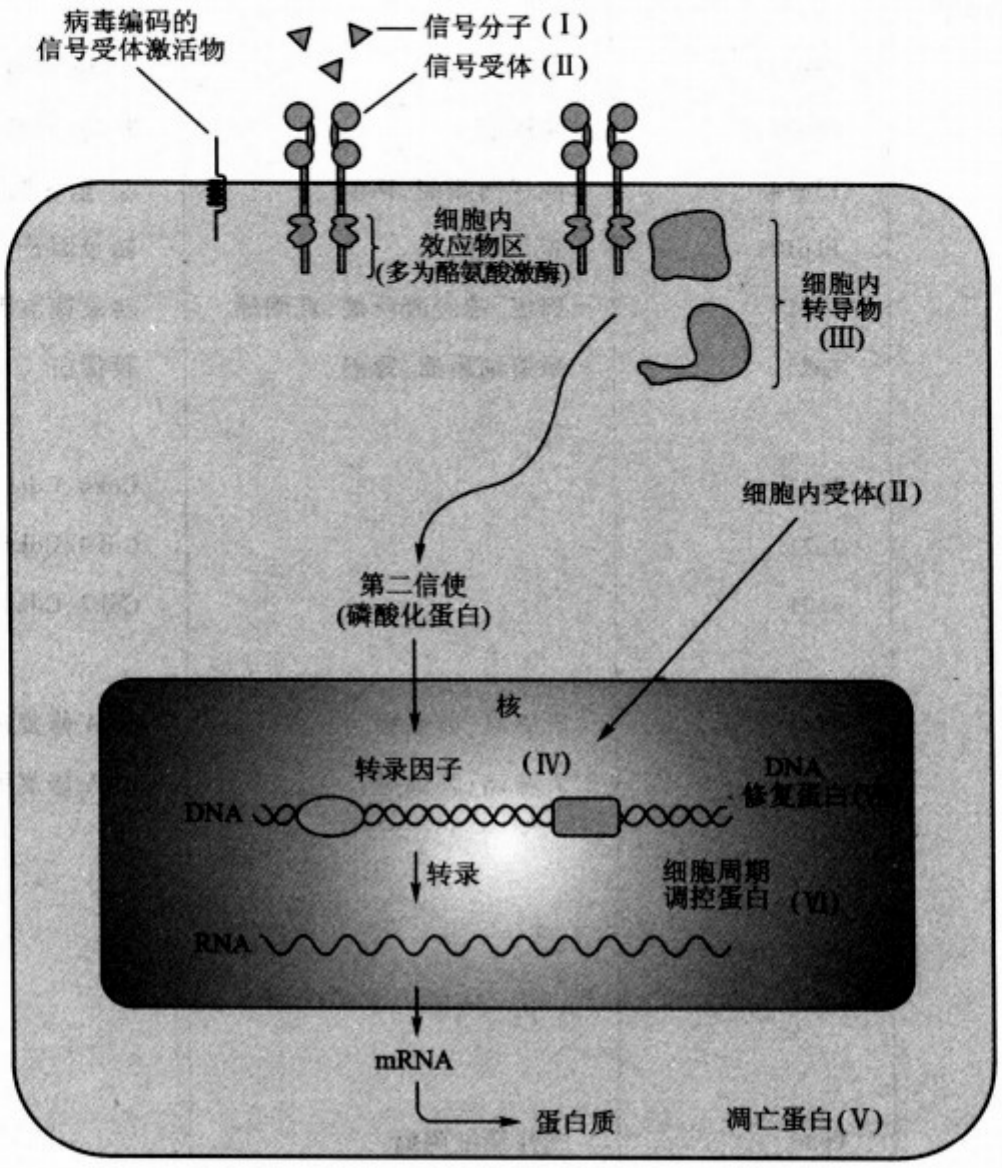


图 19-14 参与调控细胞生长和增殖的 7 类蛋白质(Lodish H et al,2004)

这些蛋白质的突变体形式的表达,产生癌。正常情况下,这些蛋白质促进细胞的生长。突变改变了它们的结构和表达,从而产生了处于活动状态的癌基因

一、原癌基因的激活途径

(一) 点突变

早在 20 世纪 60 年代即已发现,诱变剂也是致癌剂,而且诱变剂的诱变能力与致癌能力成正比。在小鼠实验中已证明,能损伤 DNA 的分子,即可致癌。通过 DNA 序列分析表明,有的癌细胞的癌基因激活是由于原癌基因本身一定部位的核苷酸发生了改变,合成了异常的蛋白质产物,从而使细胞出现转化表型。所谓的点突变(point mutation)即是指基因中只有一对碱基发生了改变。

从人膀胱癌细胞分离出的 DNA 能使 NIH3T3 细胞发生转化,从这种转化细胞分离出的 DNA 又能使另一组 NIH3T3 细胞转化。将能引起细胞恶性生长的人体基因分离出来,通过分子杂交证明,它是大鼠的两种反转录病毒(Harvey 肉瘤病毒和 Kirsten 肉瘤病毒)癌基因 *v-ras* 的同源物。癌细胞中的 *c-ras* 基因的激活并不表现为基因表达增强。*Ras* 基因编码 p21 蛋白,此蛋白结合在质膜上,相对分子质量为 21×10^3。用人

膀胱癌细胞中含活化 *ras* 基因的 DNA 转染 NIH3T3 细胞，细胞中的 p21 蛋白的水平并未明显上升。将从膀胱癌细胞中分离出的 *ras* 基因与正常细胞的相应 DNA 片段比较表明，激活的 *ras* 基因与正常基因相比，只有一个碱基发生了变化，即原癌基因中为第 12 个氨基酸编码的密码子，由 GGG（甘氨酸）变成了 GTG（缬氨酸）。*v-ras* 也是在同一个密码子上发生了改变，使 p21 蛋白的第 12 个氨基酸残基由甘氨酸变成了精氨酸或丝氨酸。甘氨酸对 p21 蛋白的功能有深刻影响，甘氨酸被置换即要影响 p21 蛋白的活性，使细胞生长特性发生变化。在其他人体肿瘤细胞系中还发现，在这种由 189 个氨基酸组成的蛋白质中，除了第 12 位外，第 13、59、61 或 63 位氨基酸如果被转换成其他氨基酸，也会激活其转化活性。

此外，胃癌细胞中也有点突变现象，这说明原癌基因点突变引起细胞癌变不是个别现象。

（二）插入突变

原癌基因可由于反转录病毒的掺入而转变为癌基因。这种转变可有两种方式：① 基因的序列改变或截断，致使编码的蛋白活性失常。② 原癌基因受到了病毒基因组中的强启动子和强增强子的控制，合成了过多的蛋白质或者在不适当的情况下合成蛋白质。

反转录病毒也可以另一种方式起癌基因的作用，病毒的 DNA 副本直接插入到宿主细胞基因组中临近原癌基因的部位，或者插入到原癌基因之中，结果使此基因变为癌基因。基因的这种变化称为插入突变（insertional mutation）。原癌基因上游如果插入了病毒强启动子，基因即会过分活跃，此即称为启动子插入（promoter insertion）。例如，用 RSV 转化的细胞中，$pp60^{src}$ 蛋白的含量比正常细胞高出 10～100 倍，但在性质上这种蛋白与 *c-src* 基因的表达产物没有什么差异，只是由于量的增加使转化细胞代谢失衡，导致细胞恶性增殖。又如鸟类白细胞组织增生病毒（avian leucosis virus，ALV）的启动子插入到宿主细胞基因组的 *myc* 原癌基因附近，即可使 *c-myc* 转录增强。这时，*c-myc* 基因的染色体结构变成了高度活跃状态，对 DNA 酶 I 很敏感。

（三）染色体重排

染色体重排（chromosomal rearrangement）也是癌基因激活的途径之一。所谓染色体重排即是指染色体部分序列通过倒位或易位重新连接的畸变。例如 B 淋巴细胞瘤常是因染色体重排而使 *c-myc* 的表达失控。Burkitt 淋巴肉瘤常发生 8/14，8/2 和 8/22 染色体易位现象，*c-myc* 基因位于 8 号染色体上，而免疫球蛋白重链 C_μ 的基因，轻链的 V_κ、C_κ 链的基因和 C_λ 链的基因分别位于 14、2 和 22 号染色体上。易位时，原在 8 号染色体上的 *c-myc* 转位到 14，2 或 22 号染色体上，均可单独引起细胞癌变。易位后由于 *c-myc* 基因靠近免疫球蛋白的增强子，从而导致 *c-myc* 的转录活性提高了 5～10 倍。基因表达产物过量，使淋巴细胞快速增殖，发生癌变（图 19-15）。

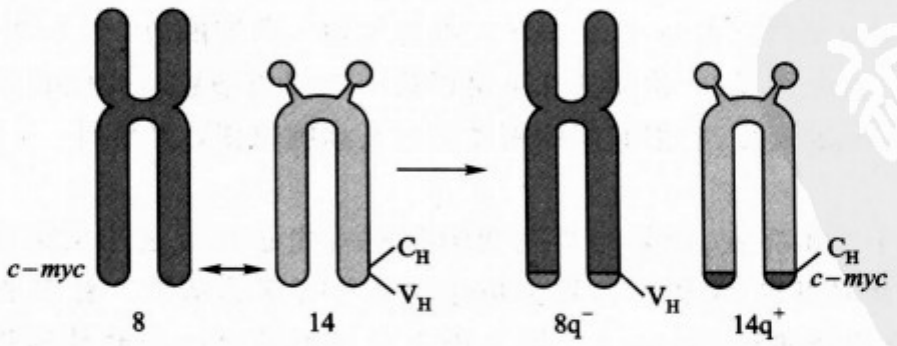
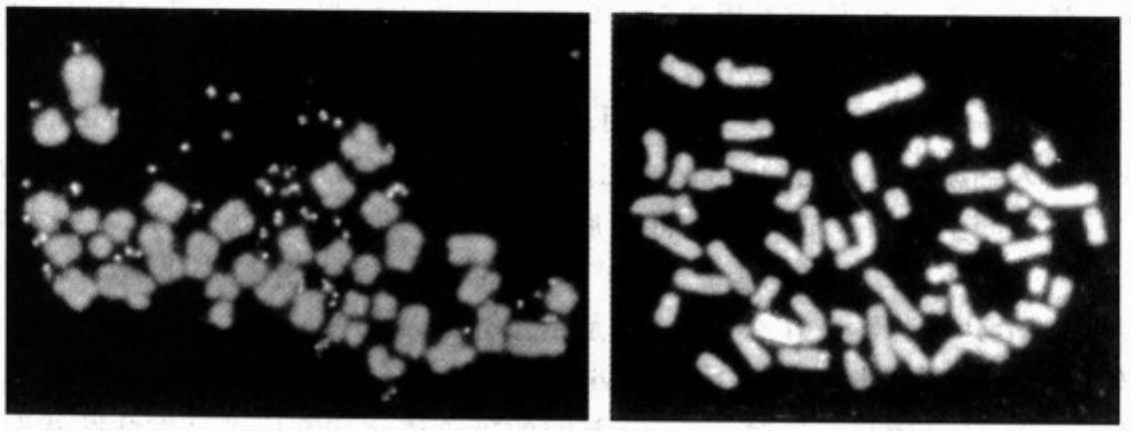


图 19-15　B 细胞 Burkitt 淋巴瘤 3 种染色体易位情况（Lodish H et al，2004）
因第 8 号与 14 号染色体发生片段易位，使 *c-myc* 基因由 8 号染色体转移到 14 号染色体的部分抗体重链基因处，导致 Myc 转录因子在淋巴细胞中过表达，长成淋巴肉瘤

染色体易位另一种情况是使两个基因融合,形成杂交基因。杂交基因编码杂交蛋白,这种蛋白质与原来的蛋白质不同,它们的活性往往是持久性的。

(四) 基因扩增

原癌基因的激活的又一条途径是基因扩增。在人神经母细胞瘤细胞中,含有许多 *v - myc* 的副本,称为 *N - myc*(N 表示神经),这是基因扩增的结果。基因扩增可转录出过多的 mRNA,从而合成了大量的 Myc 蛋白。通常,细胞在接收到生长信号时才合成 Myc 蛋白。可是由于基因扩增合成了过多的 Myc 蛋白,在正常降解后还有剩余,使细胞核继续不断地接受生长信号,导致细胞快速增殖。肿瘤细胞中常出现双微小体(double minute chromosome,DM)和染色体匀染区(homogeneously staining region,HSR),即是基因扩增的表现。倍增的序列如果线性排列在一条染色体的同一部位,则显示为匀染区;如果独立存在,则形成微小染色体。人的白血病和结肠癌细胞的 DM 和 HSR 即含有扩增的 *myc* 原癌基因,癌基因表达产物的大量产生,导致细胞癌变(图 19 - 16)。



A B

图 19 - 16 癌细胞中基因扩增表现出的染色体变化

癌细胞的 *myc* 原癌基因发生扩增,经黄色荧光探针进行原位杂交染色后,核型中显示出有双微小体(A)和匀染色区(B)现象

二、细胞癌变是多次基因突变的结果

前面介绍了病毒癌基因和原癌基因突变会引起细胞癌变。癌症是起始于一个细胞突变,而人体是由大量体细胞组成。人的一生要进行 10^{16} 次细胞分裂。这样,根据计算即便是不接触致癌剂,每个基因也要发生 10^{-6} 自然突变。因此,可以推算出,人的一生中每个基因会有 10^{10} 突变概率。由此估计,一个突变细胞中应当有许多与细胞增殖有关的基因发生突变,失去了对细胞增殖的调控能力。然而事实上,人体癌症发病频率并没有像预想的那样高。由此可见,一次突变并不足以将一个健康细胞转变成癌细胞。一个细胞癌变要求在一个细胞中发生几次单独的突变,它们共同作用才能诱发细胞癌变。经统计,一个细胞转化需要发生 3 ~ 7 次单独的随机突变。

虽然癌症起始于一个细胞突变,但是这个突变细胞的后代必须经过几次突变,才能形成癌症。学者们在研究结肠癌发病机制时发现,结肠癌的发生是连续致癌突变的结果。首先是 *APC* 基因(该基因为一抑癌基因,其编码蛋白可抑制细胞周期运转。因为该蛋白可阻抑 Wnt 信号传递途径,使之不能激活原癌基因,如 *c - myc* 的表达。2 个 *APC* 等位基因均突变时,细胞增殖速率提高)发生功能丧失突变,结肠壁内侧长出息肉。如果息肉中有一个细胞又发生 *ras* 基因突变,细胞增殖更加失常,长成了一个更大的腺瘤。突变丢失了特定的一段染色体,*p53* 基因突变失活,失去了正常调节功能,结果腺瘤长成了恶性肿瘤(图 19 - 17)。

附录 I

分子细胞生物学名词

ABC superfamily　ABC 超家族　一组膜整合蛋白，起 ATP 驱动膜运输蛋白作用，可将磷脂、胆固醇、糖、离子和肽进行穿膜运输。每种蛋白中含有 2 个 ATP 结合序列，故名。

acety1 coenzyme A　乙酰辅酶 A　能量传递代谢过程中的高能中间产物，激活的乙酸连接到辅酶 A 上。

acetylcholine　乙酰胆碱　脊椎动物中在神经 - 神经突触和神经 - 肌肉接点处起神经递质作用的胆碱乙酰化分子。

acrocentric　具近端着丝点的　表示着丝点靠近染色体的一端。

acrosome　顶体　精子头部盖在核前部的一个由膜包围的半月形小体，内含有透明质酸酶等水解酶，实系一特化的溶酶体。

actin　肌动蛋白　肌肉中的一种主要蛋白质，横纹肌的细丝和细胞微丝的主要蛋白质，与细胞运动有关。

actinin　辅肌动蛋白　与肌动蛋白结合的一种小的蛋白质，在横纹肌的 Z 线和应力纤维中比较集中，在将肌动蛋白丝横连在一起和使应力纤维与质膜结合中发挥作用。

action potential　动作电位　兴奋细胞（如肌肉，神经等）质膜中快速传递的电兴奋。

activin　激活素　为细胞间信号传递分子，系生长因子 TGFβ 超家族的成员，在脊椎动物中胚层诱导方面起重要作用。

activation energy　活化能　启动化学反应所需要输入的能量。

active transport　主动运输　将分子向着高浓度方向穿膜的耗能运输。

actomyosin　肌动球蛋白　肌球蛋白和肌动蛋白的复合物，是肌肉收缩单元的蛋白质。

adaptin　衔接蛋白　在成笼蛋白与运载物受体间相连接的蛋白质，由多亚基组成的复合物，在捕捉结合运载物的受体和形成衣被小泡中发挥作用。

adenine　腺嘌呤　核酸中的一种碱基，是杂环化合物的衍生物。

adenosine　腺嘌呤核苷　核酸分子中含腺嘌呤的核糖核苷，在 DNA 分子中，它同胸腺嘧啶脱氧核苷配对，在 RNA 中则与尿嘧啶核苷配对。

adenosine triphosphatase　ATP 酶　能催化 ATP 分解成 ADP 和无机磷酸的酶。

adenine triphosphate（ATP）　腺苷三磷酸（ATP）　能量传递代谢中的一种高能中间产物；核糖核酸合成的前体物。

adenylyl cyclase（adenylate cyclase）　腺苷酰环化酶（腺苷酸环化酶）　催化 ATP 形成环形 AMP 的膜结合酶，是细胞内某些信号传递途径中的重要成分。

adherens junction　黏合连接　可将相邻细胞黏合在一起的细胞连接，连接处质膜的细胞质面结合有肌动蛋白丝。

amino acid　氨基酸　蛋白质的基本构件，带有一个或两个以上 NH_2 基的羧酸。

amino acid sequence　氨基酸序列　某种多肽或蛋白质分子中氨基酸成分的特定排列顺序。

amino acyl tRNA　氨酰基 tRNA　参加蛋白质合成的氨基酸的激活形式，由氨基酸的羰基通过一不稳定的酯键与 tRNA 的羟基结合所构成。

aminoacy1 – tRNA synthetase 氨酰基 – tRNA 合成酶 为一类酶,其中每一种酶可将一定的氨基酸激活成氨酰基形式,并使氨酰基连接到特定的 tRNA 载体上。

amyloplast 造粉体 植物贮藏组织细胞中含淀粉颗粒的无色质体。

anaphase 后期 有丝分裂(或减数分裂)过程中的一个阶段,在此阶段中染色体向细胞两极移动,纺锤体有所延长。

anchoring junction 锚定连接 细胞连接的一种类型,存在于含有黏合分子或黏合受体的质膜区,在细胞间或细胞骨架与细胞外基质间相互作用中发挥作用。

antenna complex 天线复合物 为叶绿体光系统的主要组成部分之一,可将吸收的光能传递给光反应中心。

anticodon 反密码子 tRNA 分子中反密码环上的特定核苷酸三联体,在翻译过程中,这一三联体和 mRNA 中特定三联体(密码子)形成互补碱基配对。

antiport 反向运输 膜载体将两种不同的小分子同时或依次向相反的方向穿膜运输。

antisense RNA 反义 RNA 与一基因的专一 RNA 转录物互补的 RNA,可同此专一的 RNA 杂交。

apoptosis (细胞)凋亡 即程序性细胞死亡(programmed cell death),为非坏死性的细胞死亡,细胞分解成凋亡小体,被邻近的细胞吞噬。

aster 星体 动物细胞在有丝分裂时,细胞两极围绕着一对中心粒形成辐射微管结构。

A – site A 部位(受体部位) 核糖体接受氨酰基 – tRNA 的部位。

autophagosome 自噬小体 溶酶体包有细胞自身一部分进行消化的小体。

autoradiography 放射自显术 利用放射性原子发射的射线能使照相乳胶感光的作用,对生物标本中放射性标记物进行定位和定量测定的方法。通常是将吸收了放射性物质的生物标本,制成切片,涂上照相乳胶薄膜,经曝光、显影、定影后,在光学或电子显微镜下观察。

autosome 常染色体 除性染色体以外的其他染色体。

bacteriorhodopsin 细菌紫质 嗜盐细菌质膜中的色素蛋白。

Barr body 巴氏小体 哺乳动物雌性体细胞在分裂间期核中凝缩不活动的 X 染色体,也称性染色体。为 M. Barr 所发现。

basal body(basal granule) 基体 纤毛鞭毛在质膜下方的基部结构,为一中心粒。

base pair 碱基对 DNA 双螺旋结构中,通过氢键结合,一条多核苷酸链中的碱基和另一条链的碱基相互配对,碱基的配对关系是固定的,总是腺嘌呤配胸腺嘧啶,鸟嘌呤配胞嘧啶。

binding – change model 结合变构模型 ATP 合成机制的一种学说,主张在 γ 轴旋转时,F_1 因子中的 β 亚基发生开放(O)、松弛(L)和紧密(T)三种构象变化,催化 ATP 的合成。

bioenergetics 生物能学 热力学在生物学中的应用所形成的一门学科。

biomembrane 生物膜 主要由磷脂双层和蛋白质构成的细胞膜,是细胞表面和细胞器外表的通透屏障。

blastula 囊胚 后生动物在早期胚胎发育过程中形成的中空球形胚体,是胚胎发育的一个阶段。

brush border 刷状缘 小肠和肾上皮细胞顶面伸出的密集微绒毛。

C_3 cycle C_3循环 光合作用中的暗反应部分,CO_2 经一 3 碳中间产物(3 – 磷酸甘油酸)被还原成糖类,也称卡尔文循环(Calvins cycle)。

C_4 cycle C_4循环 没有光呼吸的植物行光合作用时的一条还原 CO_2 的附属途径。也称为 Hatch – Slack 途径。

calmodulin 钙调蛋白 广泛存在于真核细胞中的一种结合钙蛋白,分子结合 Ca^{2+} 后可发生构象变化,暴露出疏水区。钙调蛋白因细胞质溶质中的 Ca^{2+} 浓度不同而得以与不同的蛋白质(Ca^{2+} – 钙调蛋白的靶蛋

白)相互作用,调节细胞的活动,如改变靶酶和质膜运输蛋白的活性。

capsid　衣壳　由衣壳粒亚单位构成的病毒外壳。

capsomere　衣壳粒　病毒衣壳的蛋白质亚单位。

carcinogen　致癌因素(物)　能诱发细胞癌变的物理和化学因素。

carotenoid　类胡萝卜素　一种脂溶性的光合作用色素,呈黄红色。

carrier protein　载体蛋白　膜内的运输蛋白,可同穿膜运输的分子行暂时性结合。

caspase　胱冬肽酶　对肽链中天冬氨酸具有特异性的胱氨酸水解酶,在细胞凋亡中发挥作用。

catalyst　催化剂　不改变化学反应平衡点而调节反应速率的化学物质。

cell – adhesion molecule(CAM)　细胞黏合(着)分子　细胞表面可与其他细胞相同蛋白质黏合的蛋白质。

cell coat　细胞外被　一般指动物细胞外表由糖蛋白构成的绒絮状物质,又称糖萼(glycocalyx)。广义上,也可指各种细胞的质膜外由糖类物质组成的结构,也可包括植物细胞壁。

cell differentiation　细胞分化　细胞的后代在结构和机能上发生差异,形成不同细胞的过程。分化细胞获得并保持特化特征,合成专一性的蛋白质。

cell division　细胞分裂　一个细胞分成两个各含一个核的子细胞的变化。

cell fusion　细胞融合　又称细胞杂交,在实验条件下将不同的体细胞合成一个杂交细胞。利用某些病毒、聚乙二醇(PEG)、电脉冲或激光做媒介,可人工诱发细胞融合。

cell junction　细胞连接　细胞表面与相邻细胞或细胞外基质结合产生的特化结构。

cell membrane　细胞膜　过去称细胞表面的膜为细胞膜,现称为质膜。具有暗 – 明 – 暗三层式结构,系一单位膜。

cell plate　细胞板　高等植物细胞分裂过程中,新的细胞壁物质在细胞中央集中并逐渐向细胞边周延伸所形成半固体的板状物,它是细胞壁的前体。

cell strain　细胞株　通过选择法或克隆形成法从原代培养物或细胞系中获得的具有特定性质或标志(marker)的培养物称为细胞株。细胞株的特定性质或标志必须在整个培养期间始终保持。

cell surface　细胞表面　细胞质膜外表面结构的总称。

cell theory　细胞学说　由 Schleiden 和 Schwann 于 1838—1839 年提出的基本学说,其主要内容是:一切动、植物均由细胞构成,细胞是多细胞有机体的最小构成成分,细胞只能由细胞分裂而来。

cell wall　细胞壁　包围在植物、藻类、真菌和原核细胞质膜外面的硬性结构。

central dogma　中心法则　关于 DNA、RNA 和蛋白质之间在信息传递方面相互关系的概念。DNA 可做自身复制和 RNA 转录的模板,由 RNA 再翻译成蛋白质,遗传信息传递的方向应是 DNA→RNA→蛋白质。

centriole　中心粒　动物细胞中有 9 组小管(每组三条)围成的圆筒状细胞器。两颗中心粒在一端相互垂直。在分裂间期中位于核的一侧。细胞分裂时逐渐移向两极,与组建有丝分裂器有关。

centromere　着丝粒　染色体上同纺锤丝间接相连的区域,着丝粒区 DNA 为高度重复序列。

centrosome　中心体　动物细胞中位于中央的细胞器,由中心粒和中心粒周物质构成。

cesium chloride centrifugation　氯化铯离心　密度梯度离心之一种,基本方法是,先将一定浓度的氯化铯溶液加入离心管中,再在溶液面上加上一层待分离分子的混合物。经离心,氯化铯溶液形成了连续密度梯度,从而使浮力密度不同的分子分别沉降到各自相当的密度处,得以分离。

chaperone　分子伴侣　原核生物和真核生物细胞质中协助其他蛋白质分子肽链正确折叠的蛋白质。

chaperonin　伴侣蛋白　存在于原核生物、线粒体和质体中的一组分子伴侣蛋白。

chemiotaxis　趋化性　细胞或生物个体向着或背着某种化学物质的运动。

chlorophyll　叶绿素　光合作用的主要辅光色素,位于叶绿体类囊体膜内和原核生物行光合作用的褶

叠膜内。叶绿素是叶绿素 a 和叶绿素 b 两种色素的混合物。

chloroplast 叶绿体 植物细胞中由双层膜围成,含有叶绿素能进行光合作用的细胞器。

cholesterol 胆固醇 动物细胞膜中的一种主要的脂质成分。

chromatid 染色单体 复制了的染色体中的两条子链。两条染色单体在着丝粒处相连在一起。

chromatin 染色质 真核细胞在间期中,核中由 DNA 和组蛋白构成脱氧核糖核蛋白复合物,常结合有非组蛋白和少量 RNA。染色质也可称为间期染色体(interphase chromosome)。

chromatin fiber 染色质丝 电镜下所见到的染色质的基本结构单位,粗约 30 nm,是由线性 DNA 双螺旋和组蛋白、非组蛋白、少量 RNA 以及同 DNA、RNA 合成有关的酶构成的复合物。

chromatosome 染色质小体 由核小体核心和延长的 DNA 片段结合上 H1 组蛋白所形成的球形小体。DNA 在小体上绕了两圈,长约 165 个碱基对。

chromomere 染色粒 有丝分裂前期染色体上的珠状结构区。

chromosome 染色体 真核生物细胞核中含基因的结构,通常多指有丝分裂过程中由染色质凝缩形成的丝状或棒状小体。有时也指原核生物和病毒中具有遗传编码的核酸分子。

cilium 纤毛 分散在纤毛虫表面和多细胞生物纤毛上皮细胞游离面的细毛状可摆动的细胞器。每一纤毛基部为一中心粒(基体)。

cisterna 扁囊 充有液体内含物由膜围成的扁形囊腔,如内质网池,核围池。

clone 克隆(无性系) 由一个共同亲代细胞或有机体通过有丝分裂所产生的具有同一遗传性的一群细胞或有机体;由一个分子或一个分子片段为模板重复复制产生一群副本(模制),如 DNA 克隆。此词可作为名词使用,也可作为动词或形容词使用。

coat 外被 细胞质膜外表被覆的糖蛋白物质,也称糖萼。也可指动物病毒的外膜。

coated vesicle 衣(有)被小泡 细胞质中外表(细胞质面)包被有毛刺状衣被的小泡,直径 50 ~ 250 nm。衣被的成分为成笼蛋白和小的多肽。衣被小泡是由质膜内陷或内膜出芽形成,在细胞内吞或胞内大分子运输方面起重要作用。

coenzyme 辅酶 全酶中的非蛋白质性的小有机分子,可和全酶的蛋白质结合,使全酶具有活性。

cofactor 辅因子 酶蛋白要催化一定反应所需要添加上的因子,如辅酶或金属离子。

colchicine 秋水仙素 为一种生物碱,有抑制微管装配的作用。

co - linearity 共线性 DNA 的密码子的核苷酸顺序同密码子决定的多肽链的氨基酸顺序在位置上的对应关系。

collagen 胶原 细胞外基质中的主要成分,由 3 股肽链螺旋形成的糖蛋白。

compartmental hypothesis 分隔假说 即关于真核细胞起源的经典学说,也称进化学说。

complementary base pairing 互补碱基配对 核酸中一定嘌呤和一定嘧啶通过氢键的相互作用,例如,鸟嘌呤对胞嘧啶,腺嘌呤对胸腺嘧啶或尿嘧啶。

concanovalin A(Con A) 伴刀豆素 A 从刀豆中提纯出的一种可使动物细胞凝集的球蛋白,也有促进有丝分裂作用。

connexon 连接子 间隙连接中形成细胞间交通结构的基本单元,由质膜中的整合蛋白围成,呈六角形,中央有隧道。

constitutive 恒定的,连续的 国内多译为"组成的",在生物学中此译意不够准确,缺少汉语以词寓意的特点,故不易理解。实际上,在生物学中,"constitutive"多作"constant"的同义词使用,生物学中常代表恒定不变或连续之意。例如 constitutive enzyme(恒定酶)是指不受调节的,合成速率恒定的酶,是与可调节酶(可诱导酶和可阻遏酶)相对的一类酶。又如 constitutive heterochromatin(恒定型异染色质),是指在细胞周期中一直处于浓缩不变状态的核染色质。

沃尔夫管 …… 473
乌本苷 …… 95
无血清培养 …… 519
物理致癌剂 …… 491

X

矽肺 …… 184
息肉 …… 507
细胞癌基因 …… 495,496
细胞板 …… 418
细胞壁 …… 2,121
细胞拆合 …… 519
细胞程序化死亡 …… 217
细胞凋亡 …… 217,470
细胞分化 …… 72,439
细胞骨架 …… 13,18,252
细胞间期 …… 424
细胞培养 …… 519
细胞谱系 …… 441,462
细胞器 …… 13
细胞融合 …… 52,446,519
细胞色素 …… 204,231,483
细胞色素氧化酶 …… 200,205
细胞生物学 …… 6
细胞松弛素 …… 120,285
细胞松弛素 B …… 285
细胞松弛素 D …… 285
细胞外被 …… 62
细胞外基质 …… 103
细胞学 …… 5
细胞学说 …… 3,4
细胞质 …… 13,18
细胞质分裂 …… 425
细胞质决定子 …… 459
细胞质溶质 …… 13,129,130
细胞质小 RNA …… 379
细胞周期 …… 424
细胞周期监控点 …… 432
细肌丝 …… 272,275
细菌鞭毛 …… 271
细菌的呼吸链 …… 222
细菌细胞壁 …… 124
细菌叶绿素 …… 226,248
细丝蛋白 …… 283
仙台病毒 …… 52,526
纤连蛋白 …… 112,120,490
纤毛 …… 266
纤毛板 …… 267
纤毛本体 …… 266
纤毛和鞭毛 …… 77
纤毛小根 …… 266
纤毛轴丝 …… 269
纤丝 …… 272
纤丝模型 …… 300
纤维蛋白 …… 108
纤维素 …… 122
纤维素纤维 …… 264
纤粘连蛋白 …… 288
酰基化 …… 130
酰基转移酶 …… 137
衔接蛋白 …… 81,161
衔接分子 …… 304
显微注射法 …… 517
限制点 …… 432
线虫 …… 463
线粒体 …… 4,13,18,194,264
线粒体 DNA …… 219
陷窝 …… 81
陷窝蛋白 …… 81
腺病毒 …… 493
相变温度 …… 56
小细胞 …… 526
小亚单位 …… 141
协同运输 …… 93
协助扩散 …… 91
缬氨霉素 …… 92
信号斑 …… 392
信号分子 …… 344
信号肽序列 …… 134
信号细胞 …… 344
信号序列 …… 392
信号转导 …… 344,480,489

信息细胞生物学…… 7
星体…… 410
星体微管…… 264
性细胞决定子…… 459
胸腺嘧啶…… 519
胸腺素…… 283
雄核发育…… 522
秀丽隐杆线虫…… 119,442
悬浮培养…… 512
血管内皮生长因子…… 361
血小板生长因子…… 361
血型抗原 …… 64
血型糖蛋白 …… 60,134
血影蛋白 …… 61,151,263,283,288,293
血影膜蛋白 …… 60
循环式光合磷酸化…… 238

Y

哑铃蛋白…… 114
亚线粒体颗粒…… 203
岩藻糖转移酶…… 151
氧化磷酸化…… 200
叶绿素…… 226,233
叶绿体 …… 18,226
叶绿体被膜…… 230
液泡 …… 13
液体培养…… 512
衣被小窝…… 179
衣藻…… 227,439
胰蛋白酶…… 274
胰岛素…… 158,361
胰岛素样生长因子-1 …… 361
胰岛素原…… 389
胰高血糖素…… 158
移核卵…… 445
乙醛酸循环…… 187,191
乙酰胆碱受体…… 118
异核体 …… 52
异染色体…… 317
异染色质…… 317
异乳糖…… 376
抑癌基因…… 500
抑丝蛋白…… 283
抑素…… 426
易位酶…… 140
缢断蛋白…… 161
缢痕…… 319
引发体…… 368
隐钙蛋白…… 278
应力纤维…… 288
游离核糖体…… 142
有被小泡 …… 80,179
有色体…… 226,248
有色藻类 …… 15
有丝分裂器…… 270
诱导物…… 376
原癌基因…… 496
原核生物 …… 14
原肌球蛋白…… 275,288
原生质…… 4
原生质体 …… 16
原生质体培养…… 513
原生质体融合…… 514
原生质学说…… 4
原丝…… 253
原纤维结合胶原…… 108,111
原纤维中心…… 331
圆球体 …… 13,170
猿猴空泡病毒…… 493
运输蛋白…… 90,91
运铁蛋白 …… 84,179

Z

Z 线 …… 272,276
杂合性…… 514
杂交瘤技术…… 519
载体蛋白 …… 90
再生胚芽…… 464
再生医学…… 468
再生植株…… 513
早期内体…… 175,179
藻红素…… 226

藻蓝素 …… 226
造粉体 …… 37,226,248
造血干细胞 …… 447
造血生长因子 …… 452
折返袢 …… 369
真核生物 …… 15
真核细胞 …… 14
整合蛋白 …… 51,59
整合膜蛋白 …… 231
整联蛋白 …… 68,119,121,288
正(+)端 …… 258
正超螺旋 …… 366
支链淀粉 …… 37
脂肪酸 …… 39,40
脂肪酸链 …… 56
脂肪酸氧化 …… 199
脂褐质 …… 178
脂锚定蛋白 …… 59
脂酶 …… 171
脂双层分子 …… 50
直链淀粉 …… 37
植物基因转化 …… 517
植物凝集素 …… 54
植物生长素 …… 467
植物细胞培养 …… 512
植物细胞遗传工程 …… 517
质膜 …… 50
质体 …… 13
质体醌 …… 231
质体蓝素 …… 231
质子动力 …… 207
致癌病毒 …… 492
致癌剂 …… 491
致密纤维组分 …… 332
致密小体 …… 279
中度重复 DNA …… 307
中间连接 …… 67
中间丝 …… 252,272,290
中间丝结合蛋白 …… 292
中间体 …… 123,417
中胶层 …… 121
中期面 …… 412
中心法则 …… 385
中心粒 …… 13,18,265
中心粒周围物质 …… 410
中心体 …… 4,150,264
中心体微管 …… 264
中心域 …… 322
中性细胞 …… 452
中央鞘 …… 266
中央微管 …… 270
中着丝粒染色体 …… 319
肿瘤病毒 …… 492
肿瘤抑制基因 …… 500
种质学说 …… 5
重复 DNA 序列 …… 306
重链 …… 262
周边蛋白 …… 59
周期蛋白 …… 429,501
周期蛋白依赖激酶 …… 429
周期蛋白依赖性激酶抑制因子 …… 429
轴足 …… 270
珠链模型 …… 90
潴泡 …… 132,148
主动运输 …… 90,93
主动运输与运输泵 …… 94
主缢痕 …… 319
贮积病 …… 183
爪蟾 …… 444
转变酶 …… 389
转分化 …… 464
转化细胞 …… 488
转基因动物 …… 523
转基因技术 …… 523
转录物 …… 375
桩蛋白 …… 288
着丝点微管 …… 264
着丝粒 …… 319
着丝粒－动粒复合体 …… 322
着丝粒 DNA 序列 …… 324
着丝盘 …… 321
滋养层 …… 72

紫杉酚…… 260
紫细菌…… 226
自分泌信号…… 345
自噬溶酶体…… 177,181
自噬体…… 176
自我调控…… 1
自我复制…… 1
自我装配…… 1,257
自由能 …… 42
阻遏物…… 376
阻遏物蛋白…… 376
组氨酸激酶相关受体…… 359
组蛋白基因…… 308
组合调控…… 451
组织相容性抗原…… 520
组织专一基因…… 440
组织专一性基因表达…… 449
祖细胞…… 446,447
最高分裂次数…… 472